

Zur Toxikologie der Salizylsäurederivate

von

Dr. med. Reinhard Bressel

aus

Essen

1973

1974 # 52

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
em. Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Zur Toxikologie der Salizylsäurederivate

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Dr. med. Reinhard Bressel

aus

Essen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher - v. Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1973

(Disposition) - Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	1
II. <u>Die Salizylsäurederivate, Vorkommen und Eigenschaften</u>	3
a) Chemie der Salizylsäurederivate	3
b) Struktur-Aktivitätsbeziehung	5
c) Pharmakologische Eigenschaften der Salizylsäureverbindungen	6
ca) Lokalirritierende Effekte	6
cb) Wirkung der Salizylsäureverbindungen auf das ZNS	8
cba) Antipyresis	8
cbb) Analgetische Wirkung	8
cbc) Wirkung auf die Atmung	9
cbd) Weitere ZNS-Wirkungen	10
cc) Gastro-intestinale Wirkung	10
cd) Störung des Säure-Basengleichgewichts und des Elektrolythaushaltes	12
ce) Einfluß auf das cardio-vaskuläre System	13
cf) Wirkung auf Leber und Niere	13
cg) Wirkung auf das Blut	20
cga) Auf die morphologischen Bestandteile	20
cgb) Auf die Plättchenaggregation	21
ch) Urikosurischer Effekt	22
ci) Einflüsse auf den Metabolismus	23
cia) Oxydative Phosphorylierung	23
cib) Kohlehydratmetabolismus	23
cic) Stickstoffmetabolismus	24
cid) Fettstoffwechsel	25
cie) Weitere stoffwechselbeeinflussende Effekte	25

	Seite
cj) Wirkung auf die endokrinen Funktionen	26
ck) Allergie und Idiosynkrasie	27
cl) Salizylsäureverbindungen und Placentaschranke	29
 III. <u>Die Salizylsäureverbindungen und ihre Verwendung</u>	 29
a) Lokalanwendung	30
aa) Salizylsäure	30
ab) Salizylsäuremethylester	30
b) Systemische Anwendung	31
ba) Natriumsalizylat	31
bb) Azetylsalizylsäure und Verbindungen	31
bc) Cholinsalizylat	34
bd) Salizylamid	35
 IV. <u>Die Salizylsäurederivate im menschlichen Körper</u>	 35
a) Zufuhr und Absorption	36
aa) Orale Zufuhr und Absorption	36
aaa) Absorptionsbeeinflussende Faktoren	36
aab) Einfluß der Löslichkeit	37
aac) Besonderheiten der direkten Azetylsalizylsäureabsorption	39
aad) Die Absorption der übrigen Salizylsäurederivate	41
aae) Besonderheiten der Langzeittabletten	42
aaf) Bedeutung des Magenmucosa-Zustandes für die Absorption	43
aag) Einfluß anderer Medikamente auf die Absorption von Salizylsäurederivaten	43

	Seite
ab) Zufuhr und Absorption auf rektalem Wege	44
ac) Percutane Aufnahme von Salizylsäureverbindungen	46
ad) Diapacentare Zufuhr von Salizylsäurederivaten	47
ae) Parenterale Zufuhr	47
b) Glutspiegelverlauf und Verteilung im Körper	48
c) Eiweißbindung	54
d) Stoffwechsel	56
da) Halbwertszeit	56
db) S_0 -Wert	59
dc) Der "Salizylatraum"	59
dd) Metabolismus und Eliminationskinetik	60
e) Die Ausscheidung der Salizylsäurederivate	68
ea) Azetylsalizylsäure-Urinausscheidung	68
eb) Ausscheidung der Salizylsäure und ihrer Metaboliten	68
eba) Die Ausscheidung der unveränderten Salizylsäure	70
ebb) Die Ausscheidung der Salizylursäure	71
ebc) Die Gentisinsäureausscheidung	71
ebd) Ausscheidungsbeeinflussende Faktoren	72
f) Abweichende Erscheinungen bei Kindern	73
g) Salizylamid	74
V. <u>Gehalt an Salizylsäurederivaten im Körper im therapeutischen Bereich</u>	77
a) Vorkommen in der Synovialflüssigkeit	79
b) Vorkommen im Hirn und in der Cerebrospinalflüssigkeit	80

	Seite
c) Gehalt in der Frauenmilch	80
d) Salizylsäurederivate im Foetal- kreislauf	81
e) Vorkommen im Blut	81
 VI. <u>Vergiftung mit Salizylsäure und ihren Derivaten</u>	 84
a) Ätiologie und Vorkommen, Epidemiologie	84
b) Abgrenzung des toxischen Bereiches	90
c) Nachweismethoden	91
d) Serumspiegel und Symptomatik, diagnostisch wichtige Befunde	93
e) Abweichungen bei Kindern	97
f) Verlauf der Vergiftung durch Salizylsäurederivate	98
fa) Vergiftung bei Erwachsenen	99
fb) Vergiftungen bei Säuglingen, Klein- kindern und Kindern	101
g) Toxizität, Mortalität, Letalität	104
h) Wichtige Meßwerte	108
ha) Serumspiegel	108
hb) S_o -Wert	109
hc) Halbwertszeit und Blutspiegelverlauf	112
i) Beeinflussende Faktoren	115
j) Therapie der Vergiftung mit Salizyl- säurederivaten	117
ja) Kinder	117
jb) Allgemeine Therapierichtlinien für Erwachsene und Kinder	118
jc) Therapiearten	119
 VII. <u>Kasuistik</u>	 126
 VIII. <u>Diskussion und Zusammenfassung</u>	 128
 IX. <u>Literaturverzeichnis</u>	

I. Einleitung und Problemstellung

Salizylsäurederivate, die ihren Namen von der Salix alba erhielten, waren schon im Altertum bekannt. Anfänglich wurden Herstellungen aus verschiedenen Rinden benutzt, um eine Vielfalt pharmakologischer Effekte zur Behandlung von Sepsis, Schmerzen, Ödemen, Gicht, Hühneraugen, Ischias oder Erysipel zu erreichen. Schon die griechischen Ärzte wußten, daß der Genuß von geringen Mengen Pappelrinde oder Weidenaschebrei einen Gichtanfall auslösen, große Mengen dagegen einen solchen verhindern konnten. Auch Aristoteles und später Galen wandten diese Droge an, wobei in der Hauptsache der antipyretische Effekt der Weidenrinde ausgenutzt wurde (NN 1969).

Die Weidenrinde enthält ein bitteres Glykosid, genannt Salizyn, das 1827 durch LEROUX entdeckt wurde. 1838 stellte PIRIA aus Salizyn Salizylsäure her, und einige Zeit später wurde durch CAHOURS die Salizylsäure aus Wintergrünöl hergestellt. 1860 gelang es KOLB, die Salizylsäure synthetisch herzustellen, und wegen der hohen Toxizität der Salizylsäure entwickelte er bei BAYER in Leverkusen mit einer Gruppe von Chemikern das Natriumsalizylat und das Phenylsalizylat. Die Beobachtung von SEE 1879, daß die Salizylsäurederivate die Urinausscheidung der Harnsäure erhöhen, veranlaßte CAMPBELL im selben Jahre, diese Substanzen zur Behandlung der Gicht einzusetzen. Felix HOFFMANN, ebenfalls bei der Firma BAYER, suchte - wegen der starken Irritation der Magenschleimhaut durch die bisher gebräuchlichen Salizylsäurederivate - nach neuen Derivaten und synthetisierte die Azetylsalizylsäure, die dann unter dem Namen Aspirin weltweit Eingang in die

Medizin fand. Der Name "Aspirin" stammt von der deutschen Bezeichnung "Spirsäure" für Salizylsäure.

Die Salizylsäurederivate haben inzwischen ihren festen Platz in der Medizin erobert und sind heute immer noch wegen ihres breiten Wirkungsspektrums unentbehrlich. Wegen ihrer weiten Verbreitung und scheinbar universellen Anwendungsmöglichkeit werden sie sowohl vom Laien als auch vom Arzt als harmlose Hausmittel angesehen, und ihre toxischen Wirkungen werden von beiden Seiten unterschätzt.

Bei kleinen Kindern zum Beispiel verursacht die Azetylsalizylsäure in den USA mehr akzidentelle Todesfälle als jede andere Droge, und es sterben dort im Vorschulalter mehr Kinder durch iatrogene Azetylsalizylsäurevergiftungen als durch Unfälle. Nach Angaben von BAYLES (1966), WOODBURY (1965), NN (1969) und anderen werden in den USA pro Jahr etwa zwischen 27 und 74 Millionen Pfund Azetylsalizylsäure verbraucht. Bei den Medikamenten, die Vergiftungen verursachen und als Suicidmittel verwendet werden, stehen dort Aspirin und die übrigen Salizylsäureverbindungen an zweiter Stelle hinter den Barbituraten. 27 Prozent aller akzidentellen Vergiftungen mit toxischen Materialien und 54 Prozent aller akzidentellen Drogeneinnahmen bei Kindern gehen zu Lasten der Salizylsäurederivate, insbesondere der Azetylsalizylsäure und des Salizylsäuremethylesters, die damit in dieser Hinsicht nach DONE (1960) eine Spitzenposition einnehmen.

Das Ziel dieser Arbeit besteht in der Beantwortung der Frage, ob zum Nachweis einer Vergiftung mit Salizylsäurederivaten der Salizylsäuregehalt der Körperflüssigkeiten einschließlich des Urins bzw. der Nachweis der Metaboliten einen sicheren Hinweis auf das Vergiftungsstadium geben, und ob sich verschieden hohe Salizylsäurespiegel im Blut bestimmten Symptomen zuordnen lassen. Außerdem soll untersucht werden, ob die Nierenfunktion bei solchen Intoxikationen bezüglich der Ausscheidung der Metaboliten und der unveränderten Salizylsäure im Urin beeinflusst wird. Es soll festgestellt werden, ob bestimmte Organfunktionen bei der Intoxikation mit Salizylsäurederivaten verändert werden, und ob die Metabolitenbildung und Ausscheidung gestört ist.

II. Die Salizylsäurederivate, Vorkommen und Eigenschaften =====

a) Chemie der Salizylsäurederivate

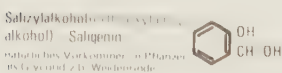
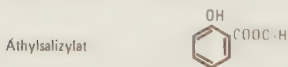
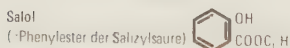
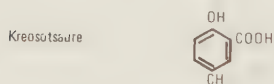
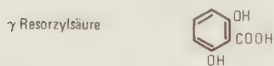
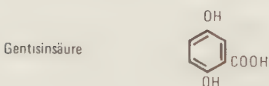
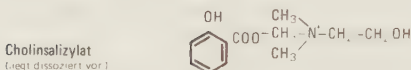
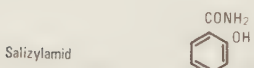
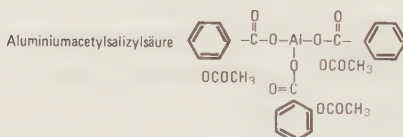
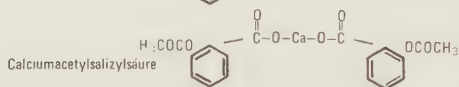
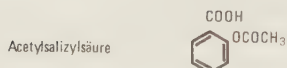
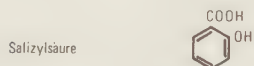
Die Salizylsäure oder Orthohydroxybenzoesäure kommt wegen ihrer stark lokal irritierenden Wirkung nicht zur systemischen Anwendung, sondern nur ihre weniger stark lokal irritierenden Derivate, die sich in zwei Gruppen einteilen lassen:

Ester der Salizylsäure, die durch Substitution an der Karboxylgruppe entstehen,

Salizylester der organischen Säuren, die durch Substitution an der OH-Gruppe unter Erhaltung der Karboxylgruppe entstehen.

Daneben gibt es noch die Salze der Salizylsäure und ihrer Derivate, wie zum Beispiel das Natrium-, das Calcium- und das Amoniumsalz.

Tafel I Chem. Formeln der Salizylsäure und ihre wichtigsten Derivate

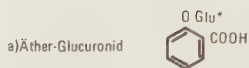
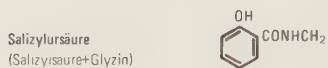


Die Salizylsäure kommt gewöhnlich nicht in Pflanzen vor, dagegen aber ist das Salizyl-Radikal im Glycosid "Salizin" in den verschiedensten Pflanzen-Spezies vorhanden (QUICK 1969). Das Aglycon des Salizin ist Ortho-oxybenzyl-Alkohol = Salizylalkohol. Daraus wird durch Oxydation Salizylsäure. Nur Salizylsäure-methylester, auch Wintergrünöl oder Gaultheria-Öl genannt, ist eines der wenigen Beispiele eines natürlichen Salizylsäureestervorkommens in Pflanzen. Die meisten heute gebräuchlichen Salizylsäurepräparate sind synthetischer Herkunft. Die häufigsten und bekanntesten Salizylsäurederivate sind: Aspirin, auch Azetylsalizylsäure genannt, und seine Verbindungen, z.B. Aluminium-Azetylsalizylsäure, Calcium-Azetylsalizylsäure, Natrium-Salicylicum, Salizylsäuremethylester = Wintergrünöl oder Gaultheria-Öl, Phenylester der Salizylsäure, auch Salol genannt, Salizylosalizylsäure = Diplosal, Gentisinsäure, Kreosotsäure, Salizylgentisinsäure und die übrigen Gentisinsäureisomere.

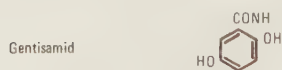
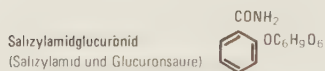
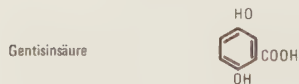
Auf den Tafeln I und II sind die Formeln der Salizylsäure und ihrer wichtigsten Derivate sowie die Formeln der Haupt-Metaboliten und Ausscheidungsprodukte der Salizylsäurederivate zusammengestellt.

Das S a l i z y l a m i d , das weder zu den Salzen der Salizylsäure noch zu den Estern gehört, nimmt eine Sonderstellung ein und wird im menschlichen Körper nicht zu Salizylsäure hydrolysiert. Chemisch ist es Orthohydroxybenzamid, das zum Unterschied zu den anderen Salizylsäureverbindungen keine freie Karboxylgruppe hat.

Tafel II Chem. Formeln der wichtigsten Metaboliten und Ausscheidungsprodukte der Salizylsäure und ihre Derivate



Salizylsäure-Glucuronid *Glu=Glucuronsäure $\text{COH}-\text{COH}_2-\text{COH}_2-\text{COH}_2-\text{COH}_2\text{COOH}$



Die G e n t i s i n s ä u r e ist in der Hauptsache ein Stoffwechselprodukt der Salizylsäure, kommt jedoch nur in sehr geringem Anteil vor. Weitere, den Salizylsäurederivaten verwandte Substanzen sind γ -Resorzylsäure, ein Isomer der Gentisinsäure, und 2-Bethydroxybenzamid, die beide im Tierversuch bei Ratten stärkere antipyretische Wirkung als Azetylsalizylsäure aufweisen. 2-Hydroxyisophthalsäure und 4-Hydroxyisophthalsäure haben beide ebenfalls im Tierversuch bei Kaninchen und Ratten antipyretische und analgetische Wirkung gezeigt.

Die Gentisinsäure hat beim Menschen bei der Behandlung der rheumatischen Arthritis ein Anwendungsgebiet mit recht gutem Erfolg gefunden.

b) Struktur-Aktivitätsbeziehung (SAR = Structure Activity Relation)

Die Salizylsäurederivate entfalten ihre typischen Wirkungen in der Hauptsache durch ihren Gehalt an Salizylsäure. Eine Substitution an der Karboxyl- oder Hydroxygruppe dient lediglich dazu, die Wirkbarkeit oder die Toxizität zu ändern. Die Orthostellung der OH-Gruppe ist ein wichtiges Kriterium für die Wirkung der Salizylsäurederivate. Benzoesäure z.B. (C_6H_5COOH) hat viele Wirkungen mit der Salizylsäure gemeinsam, jedoch ist die pharmakologische Wirkung weitaus geringer. Die Einfügung einer Aminogruppe in die Salizylsäure führt zum Salizylamid, das ähnliche pharmakologische Eigenschaften wie die Azetylsalizylsäure hat, jedoch stärker zentral dämpfend wirkt. Die Bromierung von Azetylsalizylsäure steigert die Wirkung und Wirkungsdauer des Medikamentes.

Eine hervorstechende Eigenschaft der Salizylsäure ist die Steigerung des O_2 -Verbrauches (NN 1969). Wegen der einfachen und quantitativ meßbaren Art dieses Effektes dient er als wichtige Methode, um die SAR zu testen:

Eine Änderung der OH-Gruppenstellung von Ortho- zur Meta- oder Parastellung verursacht einen Abfall des O_2 -Verbrauches.

Beim Hinzufügen einer Methylgruppe zum Benzolring der Salizylsäure entsteht Kreosotsäure. Die Einfügung der Methylgruppe in 3-, 4- oder 5-Stellung erhöht den O_2 -Verbrauch.

Dieser den Metabolismus stimulierende Effekt scheint jedoch für die therapeutische Wirkungsweise nicht maßgebend zu sein.

Die Wirksamkeit der verschiedenen Salizylsäure-derivate hängt nach Meinung von WOODBURY (1965) teilweise, aber nicht absolut, von der Menge der freien Salizylsäureanionen im Körper ab. Eine Ausnahme davon bildet die Azetylsalizylsäure hinsichtlich ihrer thrombocytenaggregationshemmenden Wirkung, die allein vom Gehalt an Azetylsalizylsäure im Kreislauf abhängt. Die Salizylsäure selbst zeigt keine derartige Wirkung (PÜTTER und KALLER 1970).

Pharmakologische Eigenschaften der Salizylsäureverbindungen

Lokalirritierende Effekte

Salizylsäure reizt Haut und Schleimhaut und zerstört Epithelzellen. Die keratolytische Wirkung wird daher für die Behandlung verschiedener Dermatosen und Dermatitis verwendet. Aber auch die Azetylsalizylsäure verursacht Magenblutungen,

gleichgültig, ob sie als Lösung oder in anderer Form oral verabreicht wird, was ebenfalls ihre Epithelzellenzerstörende Wirkung zeigt. Die blutungsfördernde Wirkung kann jedoch reduziert werden durch die Verwendung von speziellen pharmakologischen Formulierungen (BAUM 1970).

FOSSDIK und Mitarbeiter (1969) untersuchten 91 Patienten, die einerseits normale Azetylsalizylsäure und andererseits Azetylsalizylsäure in säurefesten Tabletten über einen Zeitraum von 8 Wochen in einer Dosierung zwischen 3,9 und 5,2 Gramm täglich erhielten, und stellten fest, daß die subjektiven gastrointestinalen Nebenwirkungen bei den säurefesten Tabletten deutlich geringer waren als bei normalen Azetylsalizylsäuretablets. Dagegen ergaben die Untersuchungen auf occultes Blut im Stuhl keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Die Wirkung der Salizylsäure auf die Epidermis ruft nach von WEISS und Mitarbeitern (1964) folgende pathohistologische Veränderungen hervor: Zunächst erfolgt eine Schwellung und Exfoliation des Stratum corneum, dann kommt es zu einem intra- und interzellulären Ödem, des Stratum granulosum und Stratum malphigii. Der Zusatz von 3 bis 6 Prozent Schwefel zur Salizylsäure beschleunigt diese beginnende Schwellung und Exfoliation am Stratum corneum. Schäden an der Haut (Stratum corneum) durch Salizylsäure bewirken eine bessere Penetration der Salizylsäure durch die Haut, ein normales trockenes Stratum corneum wird jedoch schwerer penetriert als stark hydratisiertes Stratum corneum.

Die Salze der Salizylsäure sind dagegen unschädlich für die unversehrte Haut, irritieren jedoch die Magemucosa. Salizylsäuremethylester (Wintergrünöl) irritiert sowohl Haut als auch Magenschleimhaut und kann daher nur äußerlich angewandt werden.

cb) Wirkung der Salizylsäureverbindungen auf das ZNS

cba) Antipyresis

Normale Dosen von Salizylsäurederivaten wirken fiebersenkend, beeinflussen jedoch nicht die normale Körpertemperatur (SMITH 1960). Der Angriff der Salizylsäurederivate erfolgt zentral, wahrscheinlich am Hypothalamus, wo sie bewirken, daß die Körpertemperatur wieder zur Norm zurückkehrt.

Eine Wirkung am peripheren Blutgefäßsystem oder an den Schweißdrüsen konnte nicht nachgewiesen werden (WOODBURY 1965), während die Salizylsäurederivate in gemäßigten Dosen eine erhöhte Körpertemperatur erniedrigen, steigern sie ebenso den O_2 -Verbrauch und den Metabolismus und haben bei toxischen Dosen einen pyretischen Effekt. Eine physiologisch gesteigerte Körpertemperatur wird dagegen durch Salizylsäurederivate nicht herabgesetzt.

cbb) Analgetische Wirkung

Bei der analgetischen Wirkung der Salizylsäurederivate wird sowohl ein zentraler Angriff auf die hypothalamischen Kerne als auch ein peripherer Angriff mit Wirkung auf den Wasserhaushalt der Gewebe diskutiert. Der selektiv dämpfende Einfluß auf das ZNS und die dadurch bedingte Beseitigung von gewissen Schmerzqualitäten ist in seinem Mechanismus jedoch noch unbekannt. Neben dem

Angriff im Thalamusbereich wird von einigen Autoren auch ein subcortikaler Ansatzpunkt angenommen (WOODBURY 1965). Der Mechanismus des peripheren Angriffes soll vor allem in der Ödembeseitigung zu suchen sein, da die Salizylsäurederivate einen antiödematösen Effekt haben und Schmerzen bei Myalgie, Arthralgie und rheumatischen Beschwerden beseitigen, die alle mit lokalen Ödemen einhergehen.

cbc) Wirkung auf die Atmung

Normale Dosen von Salizylsäure oder ihren Derivaten haben keine respiratorische Wirkung. Hohe Dosen dagegen bewirken eine beschleunigte und vertiefte Atmung durch zentrale Stimulierung (bis über 38 Atemzüge pro Minute) (WOODBURY 1965). Auch bei mittleren Plasmasalizylsäurespiegeln von etwa 35 bis 50 mg% werden schon schwere dyspnoeische Zustände beobachtet (SMITH 1960).

Die Salizylsäurederivate steigern den O_2 -Verbrauch und die CO_2 -Produktion durch eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung. Die daraus folgende gesteigerte CO_2 -Produktion stimuliert die Atmung als direkter Effekt auf das medulläre Atemzentrum. Initial kommt es zunächst zu einer vermehrten alveolären Ventilation als Ausgleich zur angestiegenen CO_2 -Produktion in Form einer tiefen, aber in der Frequenz nur gering gesteigerten Atmung. Dann folgt als direkter Stimulus des Atemzentrums eine vertiefte Atmung mit gesteigerter Frequenz, was zu einer respiratorischen Alkalose durch CO_2 -Verlust führt. Plasmasalizylsäurespiegel von 35 mg% sind fast immer von Hyperventilation begleitet. Nach sehr hohen Dosen und nach langzeitiger Zufuhr höherer Dosen soll ein dämpfender Effekt der Salizylsäure auf die Medulla auftreten, während

es bei toxischen Dosen zu einer cerebralen respiratorischen Paralyse und Kreislaufkollaps kommen soll, der sekundär durch eine vasomotorische Dämpfung ausgelöst wird.

cbd) Weitere ZNS-Wirkungen

Bei hohen Dosen, im toxischen Bereich, kommt es nach anfänglicher Stimulation zu einer Depression mit Verwirrungszuständen, Ohrensausen, Schwindel, Delirium, Stupor, Psychose und Coma sowie Taubheitszuständen. Als Ursache des Ohrensausen und Hörverlustes wird ein erhöhter Labyrinthdruck angegeben. MOSER (1967) zitiert in seiner Veröffentlichung eine Untersuchung, bei der bei 21 Patienten nach Gaben von 6 bis 8 Gramm Azetylsalizylsäure pro Tag regelmäßig Ohrensausen und subjektiver Hörverlust beobachtet wurden. Bei Plasmasalizylsäurespiegeln von 30 mg% lag der Hörverlust bei ca. 30 bis 40 Dezibel. Bei auf über 40 mg% erhöhten Plasmasalizylsäurespiegeln konnte dagegen keine Beziehung zu steigendem Hörverlust festgestellt werden. Die auftretende Übelkeit und das Erbrechen sind sowohl zentralen Ursprungs als auch durch periphere lokalirritierende Wirkungen ausgelöst. Zentral ausgelöstes Erbrechen und Übelkeit treten meist bei Plasmasalizylsäurespiegeln von über 27 mg% auf.

cc) Gastro-intestinale Wirkung

LEVRAT und Mitarbeiter (1960) geben die Gastro-Intestinalbeschwerden nach Azetylsalizylsäure-einnahme mit 9,3 % aller Fälle an. Bei ihrem Patientengut hatten davon 17 % (= 16 Fälle) Magenulcera ohne Blutungen und 80 % (= 83 Fälle) hämorrhagische Magenbeschwerden.

Andere Angaben über gastro-intestinale Störungen im anglo-amerikanischen Schrifttum geben als wichtigste Befunde nach Azetylsalizylsäureeinnahme Ulcera, hämorrhagische Ulcera und kryptogenetische Hämorrhagien an, wobei die eingenommenen Gesamtmengen der einzelnen Patienten zwischen 1 bis 1,5 g/d über wenige Tage und 3 bis 4 g/d über mehrere Wochen schwankten (LEVRAT 1960).

Im Versuch wurde festgestellt, daß Azetylsalizylsäure die Magenpassage stört und zwar durch Herabsetzung der Magenmotilität, wodurch möglicherweise die Droge länger im Magen verbleibt und einen stärkeren lokalen Reiz verursacht (SMITH 1960). Ein ebenfalls ausgelöster Pylorospasmus wird von manchen Autoren für das plötzliche Erbrechen verantwortlich gemacht (NN 1969).

Gastroskopische und direkte Untersuchungen bei Personen, die mit Salizylsäurederivaten behandelt wurden, ergaben häufig ulcerative und hämorrhagische Läsionen der Magenmucosa. In vielen Fällen wurden auch multiple hämorrhagische Läsionen mit scharf abgegrenzten nekrotischen Bezirken beobachtet. Blutungen waren meist begleitet von einer Exfoliation der Magenmucosazellen. Der lokalschädigende Effekt der Salizylsäure auf die Magenmucosa soll durch einen direkten Angriff an den Mucosazellen und an den Kapillaren in der Lamina propria bedingt sein. Dieser besteht in einer Anhäufung von Salizylsäureanionen in der Mucosa und im Kapillarendothel während der Absorptionsphase. Die Zerstörung könnte auch innerhalb der Zelle und nicht an der Oberfläche ansetzen (MARTIN 1963, DAVENPORT 1964).

Eine Magenirritation ist auch abhängig von der Löslichkeit der Salizylsäurederivate, die andererseits wieder die Aufenthaltsdauer der Droge im Magen beeinflusst (LEVY 1964).

cd) Störung des Säure-Basengleichgewichts und des Elektrolythaushaltes

Schon therapeutische Dosen von Salizylsäurederivaten beeinflussen den Säure-Basen- und den Elektrolythaushalt. Nach der schon erwähnten respiratorischen Alkalose bei größeren Gaben von Salizylsäurederivaten mit meist erhöhtem Blut-pH-Wert und erniedrigtem Plasma-pCO₂ kommt es anschließend zur renalen Kompensation mit Bicarbonat- und erhöhter Natrium- und Kaliumausscheidung. Das Plasmabicarbonat ist dadurch verringert, und der Blut-pH-Wert kehrt zunächst zur Norm zurück. Dies ist das Stadium der kompensierten respiratorischen Alkalose. Der Verlust von Kohlensäure durch die respiratorische Stimulation und von Natriumbicarbonat durch die erhöhte Nierenausscheidung vermindert aber die Pufferkapazität der extrazellulären Flüssigkeit erheblich. Der Kaliumverlust führt ähnlich zu einer verminderten Pufferkapazität der intrazellulären Flüssigkeit. Diese Phase der Säure-Basenverschiebung wird meist bei Erwachsenen beobachtet, die einer intensiven Behandlung mit Salizylsäurederivaten unterzogen werden, es kommt aber selten zu einer weiteren Verschlechterung der Situation. Die Tiefe der respiratorischen Alkalose ist dabei proportional der Dosis und der Dauer der Medikation (WOODBURY 1965). Weitere Änderungen im Säure-Basenhaushalt treten nur auf, wenn zum Beispiel bei Kindern toxische Dosen von Salizylsäure-

präparaten verabreicht werden oder bei Erwachsenen sehr hohe therapeutische Dosen. Die Vorgänge im toxischen Bereich werden in einem anderen Kapitel abgehandelt.

ce) Einfluß auf das cardio-vaskuläre System

Normale therapeutische Dosen von Salizylsäurederivaten haben keinen wichtigen Einfluß auf die cardio-vaskulären Funktionen. Die peripheren Gefäße neigen nach großen Dosen zur Dilatation, gegründet auf einen direkten Effekt auf die glatte Muskulatur. Toxische Mengen dagegen hemmen die Zirkulation direkt durch zentrale Vasomotorenparalyse (SMITH 1960). Es gibt keinen Anhalt, weder klinisch noch experimentell, daß die Salizylsäurederivate, besonders die Azetylsalizylsäure, die Herzfunktion stören (WOODBURY 1965). Patienten, die große Mengen von Natriumsalizylat oder Azetylsalizylsäure erhielten, wie sie häufig bei akutem rheumatischem Fieber verwendet werden, hatten teilweise ein erhöhtes Plasmavolumen von etwa 20 %, einen erniedrigten Hämatokrit und einen erhöhten Herzauswurf sowie eine erhöhte Herzleistung (ALEXANDRE und SMITH 1962).

cf) Wirkung auf Leber und Niere

Angaben über Leberaffektionen durch Salizylsäurederivate sind in der Literatur sehr selten. WOODBURY (1965) schreibt, daß auch massive Therapie mit Salizylsäurederivaten scheinbar keinen zerstörenden Einfluß auf das Leberparenchym hat, wie nachfolgende Leberfunktionsprüfungen gezeigt haben. Ob die Änderungen des Plasmaprothrombins und Fibrinogengehaltes auf bestimmte Einflüsse der Salizylsäurederivate auf die Leber zurückzuführen sind, ist noch unbekannt. Die Salizylsäurederivate verursachen

außerdem ein Ansteigen der Gallenproduktion. Die choleretische Wirkung ist offenbar durch eine Direktwirkung auf die Leberzellen bedingt. Bei schwerer Vergiftung mit Salizylsäurederivaten kann es in seltenen Fällen auch zur fettigen Infiltration der Leber kommen.

Bezüglich der Nierentoxizität der Salizylsäurederivate sind die Ansichten der einzelnen Autoren unterschiedlich. Einer Anzahl von Veröffentlichungen über nierentoxische Wirkungen dieser Substanzen stehen auch einige Berichte über deren Ungefährlichkeit bezüglich der Nierenfunktion gegenüber; andere Autoren halten eine Nierentoxizität der Salizylsäurederivate für noch nicht erwiesen.

SCOTT (1966) bejaht zwar im allgemeinen einen kausalen Zusammenhang zwischen schwerem Analgetikamißbrauch und Nierenschäden, gibt jedoch gleichzeitig zu bedenken, daß weder dem Phenacetin allein noch dem Aspirin diese Wirkung zugeschrieben werden kann, da meistens Mischpräparate verwendet werden und nur selten die reine Substanz.

Als Gründe für eine nierentoxische Wirkung der Azetylsalizylsäure kommen nach SCOTT (1966) folgende Tatsachen in Frage:

1. Azetylsalizylsäure ist in vielen phenacetin-haltigen Tabletten enthalten.
2. Nierenversagen nach Überdosierungen mit Salizylsäurederivaten sind bekannt.
3. Salizylsäurederivate haben einen zerstörenden Effekt auf Epithelzellen.
4. Nach Einnahme von Salizylsäurederivaten wird eine vermehrte renale Tubuluszellen-ausscheidung beobachtet.

Dieser letzte Effekt ist von vielen Autoren beschrieben worden, unter anderem von PRESCOTT (1966), CLAUSEN und HARWALD (1965), DENMAN und DORLING (1963), PRESCOTT (1965), SCOTT (1966).

SCOTT, DENMAN und DORLING (1963) geben den obersten Zellgehalt des Urinsedimentes im Normfall mit 196 Leukocyten und nicht squamösen Epithelzellen pro Stunde an. Bei ihren Untersuchungen an 38 Patienten, die Einzeldosen zwischen 1,3 und 2,7 g Azetylsalizylsäure erhielten und daraufhin einen Plasmasalizylsäurespiegel von etwa 12 bis 18 mg% hatten, ergaben, daß die Urinzellausscheidung nach etwa 30 Stunden auf Werte bis 1,700.000 pro Stunde anstieg und dann im Laufe von 4 Tagen wieder zur Norm zurückkehrte. Die Zellzahl war proportional zur Einnahmedosis, und bei hoher Zellausscheidung wurde außerdem auch eine Albuminurie beobachtet.

Die "Aspirinzellen" stammen nach Ansicht von SCOTT und Mitarbeitern (1963) vom Nierentubulusepithel und in geringer Zahl aus dem Gebiet unterhalb des Nephrons und aus den proximalen Tubuluswindungen. Die Zellausscheidung, die ihr Maximum bei Einzeldosen am 2. bis 3. Tag, bei Mehrfachgaben und Aspirinbehandlung am 5. Tag erreicht, kehrt auch dann langsam zur Norm zurück, wenn Azetylsalizylsäure weiterhin zugeführt wird. Man vermutet daher, daß nur Tubuluszellen eines bestimmten Reifegrades abgestoßen werden. Die dann folgende Refraktärphase, in der nur wenige Zellen im Urinsediment nachweisbar sind, dauert ca. 1 Monat, in welchem Zeitraum auch eine wiederholte Azetylsalizylsäuregabe nur eine geringe Zellabstoßung hervorruft. Aufgrund ihrer Beobachtungen verneinen SCOTT, DENMAN und DORLING (1963) eine chronische Nieren-

schädigung auch bei dauernder Azetylsalizylsäuretherapie im normalen Bereich. Gegen diese Ansicht spricht, daß nach Azetylsalizylsäuremedikation und nachfolgender überschießender Zellausscheidung die Zellzahl in der folgenden Zeit nicht unter die Norm absinkt, da jetzt keine "reifen" Zellen für die normale Abstoßung mehr vorhanden sein können. Eine in der folgenden Refraktärphase durch Azetylsalizylsäuregaben bedingte, auch nur geringe Steigerung der Zellausscheidung müßte dann als pathologisch bzw. nierentoxisch angesehen werden.

PRESCOTT (1965) vertritt die Ansicht, daß Aspirin eine nephrotoxische Wirkung hat und begründet dies damit, daß alle Substanzen, die toxisch auf Nierentubuluszellen wirken und über längere Zeit in genügender Menge zugeführt werden, eine chronisch-degenerative Tubulusläsion bedingen müssen. Diese kann in ein irreversibles Stadium gelangen und soll dann zum klinischen Bild und zu den pathologischen Voraussetzungen einer chronischen interstitiellen Nephritis führen. Der Anstieg der Nierentubuluszellzahl im Urin nach Gaben einer Droge zeigt dann die Tubuluszellnekrose an, die durch dieses Medikament bzw. durch seine Metaboliten verursacht wird. PRESCOTT (1965) beobachtete nach Gaben von 3,6 g Azetylsalizylsäure, täglich über 5 Tage gegeben, eine gegenüber der Norm etwa um das Zehnfache angestiegene Zellausscheidung sowie eine erhöhte Erythrocytenzahl im Urin. Bei seinen Untersuchungen erfolgte der Anstieg der Zellausscheidung 24 Stunden nach der Azetylsalizylsäuregabe, fiel dann langsam wieder ab und lag am 5. Tage noch deutlich (viermal) über dem Ausgangswert. In keiner Untersuchung ging innerhalb des Beobachtungszeitraumes die Zellausscheidung nach Azetylsalizylsäuregaben ganz zur Norm

zurück. Bei weiblichen Patienten wurde ein stärkerer Anstieg beobachtet als bei männlichen. Als Ursache für die erhöhte Zellausscheidung nimmt der Autor eine Zellnekrose bzw. einen toxischen Effekt auf das Epithel an.

CLAUSEN und HARWALD (1965) bezeichnen diesen Effekt einer gesteigerten Urinzellausscheidung als die bekannte Tendenz der Azetylsalizylsäure, den normalen Vorgang der Abstoßung von Epithelzellen zu beschleunigen, und sehen Zusammenhänge zwischen der Fähigkeit der Salizylsäure, das Hautepithel aufzulösen und dem hier beschriebenen Nierentubuluseffekt.

Fälle von akuter Tubulusnekrose oder akutem Nierenversagen bei Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten sind selten, aber in der Literatur schon beschrieben von BEKETT (1957), CAMPBELL und McLaurin (1958) und BEVERIDGE (1964). HARWALD (1963) beschreibt einen Fall von Papillennekrose bei langzeitiger Einnahme von Salizylsäurederivaten, und PRESCOTT und Mitarbeiter (1969) berichten über eine renale Papillennekrose mit gleichzeitiger makrocytärer Anämie bei einem 58jährigen Patienten. Dieser Patient hatte etwa 7 Tabletten Aspirin täglich seit 2 bis 3 Jahren eingenommen. Anamnestisch war keine Phenacetineinnahme nachweisbar.

Nach SCOTT (1966) verursacht reines Aspirin in maximal tolerablen Dosen bei Langzeitbehandlung nur in sehr seltenen Fällen eine Papillennekrose, und ein Nierenversagen nach reiner Azetylsalizylsäure sei bisher nur bei massiver Überdosis beobachtet worden.

PRESCOTT (1969) bezeichnet dagegen die renale Papillennekrose und die nichtobstruktive Pyelonephritis als häufigen Befund bei Patienten

mit rheumatischer Arthritis, die meist große Mengen Azetylsalizylsäure über längere Zeit konsumiert. In seinem oben beschriebenen Fall ergab das i.v. Pyelogramm eine bilaterale Papillennekrose ohne cortikale Vernarbung.

Als häufigste nephrogene Schädigungen bei starkem Konsum von Salizylsäurederivaten bzw. bei Intoxikationen mit diesen Verbindungen werden renale Papillennekrose, Kelchdeformitäten, cortikale Narbenbildung, Proteinurie, Hämaturie, Aminoacidurie, Hydronephrose, Oligurie, Anurie, Azotämie und akute tubuläre Nekrose beschrieben (LINDALL 1966, CLAUSEN und JENSEN 1968, PRESCOTT 1966, McMILLAN 1968 und andere).

KASANEN und Mitarbeiter (1967) bestätigen ebenfalls das Vorkommen von Nierenschäden und Anämien bei Analgetikaabusus, vor allem das Vorkommen der sogenannten primären, nicht obstruktiven chronischen Pyelonephritis sowie ein Ansteigen der chronisch-interstitiellen Nephritis, die von 0,59 % in den Jahren von 1938 bis 1947 auf 1,3 %, in den Jahren 1948 bis 1957 bei gleichzeitig steigendem Analgetikaverbrauch festgestellt wurde (GLOOR 1965). Da es sich bei den eingenommenen Präparaten ausschließlich um Mischpräparate aus Phenacetin, Aspirin und Coffein handelte, konnten die Autoren keine speziellen Angaben über die Nephrotoxizität der Salizylsäurederivate machen.

Als allgemeine Wirkung der Analgetika auf die Nieren werden folgende Möglichkeiten **diskutiert** (KASANEN und Mitarbeiter 1967, GRISOLIA und Mitarbeiter 1969):

1. Erniedrigung der Infektionsabwehrkräfte,
2. Enzymstörungen,
3. Mukopolysaccharidveränderungen,
4. allergische Prozesse,
5. toxische Hämolyse.

Einige wertvolle Ergebnisse aufgrund von Nierenbiopsien sind bei CLAUSEN und JENSEN 1968, BRUN, OLSEN und Mitarbeitern 1965, CLAUSEN und PETERSEN 1961 zu finden. Die letzteren Autoren untersuchten Patienten mit einem Dauerverbrauch von 1,5 g Phenacetin und/oder Azetylsalizylsäure täglich über einen Zeitraum von 10 Jahren (Gesamtbereich minimal 6 - 12 Tabletten/d bis maximal 20 - 50 Tabletten/d). Jedoch handelte es sich auch hier fast ausschließlich um Mischpräparate mit der Zusammensetzung Phenacetin, Aspirin und Coffein und nur in einigen Fällen um reine Azetylsalizylsäurepräparate. Bei sämtlichen Untersuchungen wurden pathologische Veränderungen gefunden, besonders im Mark und papillären Gewebe. Demgegenüber waren die klinischen Funktionstests fast ausschließlich unauffällig. Nur ein Drittel der Patienten hatte subjektive Beschwerden oder eine Nierensymptomatik. Histologisch handelte es sich um chronisch-sklerotische interstitielle Nephritiden. So kann auch hier kein direkter Rückschluß auf eine alleinige nierentoxische Wirkung der Salizylsäurederivate gezogen werden.

Zusammenfassend wäre zu sagen, daß Aspirin bzw. die Salizylsäurederivate eine nierentoxische Wirkung zu haben scheinen, evtl. wird auch wegen der antiinflammatorischen Wirkung dieser Präparate eine Infektion begünstigt, trotzdem leidet nur eine Minderheit aller Patienten, die Analgetika-

abusus betreiben, an Nierenschäden. Bei den tödlich verlaufenden Intoxikationen mit akutem Nierenversagen ist fast ausschließlich eine starke Dehydratation festgestellt worden, die als Ursache für die Oligurie angesehen werden muß. Inwieweit den Aspirin- bzw. den Salizylsäurederivaten eine nephrotoxische Wirkung zugeschrieben werden kann, müßte durch eine spezielle patho-histologische Untersuchung nach reinen Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten oder bei Langzeitbehandlungen mit dieser Präparategruppe abgeklärt werden.

cg) Wirkung auf das Blut

cga) Auf die morphologischen Bestandteile

Eine Veränderung der Zahl der weißen Blutkörperchen bei normalem Blut durch Gabe von Salizylsäurederivaten ist nicht bekannt. Lediglich eine Abnahme der Leukocytose bei akutem rheumatischem Fieber ist beobachtet worden, ohne daß der Mechanismus geklärt ist. Jedoch machen die Salizylsäurederivate weder eine Agranulocytose noch eine Methämoglobinbildung (WOODBURY 1965). Bei Aspirindosen von 3 bis 4 Gramm pro Tag über mehrere Wochen kann es zu einem Abfall des Hämatokrits und der Hämoglobinkonzentration kommen. Der Plasmaeisen Spiegel ist deutlich erniedrigt und die Erythrocytenüberlebenszeit verkürzt. Scheinbar steigert eine Behandlung mit Salizylsäureabkömmlingen die Erythrocytenzerstörung und greift auch in noch nicht genau bekannter Art und Weise in den Eisenstoffwechsel ein (WOODBURY 1965).

cgb) Auf die Plättchenaggregation

Hemmung der Blutplättchenaggregation durch Azetylsalizylsäure: STUART (1970) berichtete, daß Aspirin-gaben die Blutplättchenaggregation verhindern. Nach heutiger Kenntnis hat nur die Azetylsalizylsäure, nicht aber die Salizylsäure selbst, eine hemmende Wirkung auf die Plättchenaggregation, wobei die Salizylsäure nur als Transporteur der Azetylgruppe wirkt (GROSS 1970, SAXL 1971).

BREDDIN und Mitarbeiter (1970) diskutieren verschiedene Angriffsmöglichkeiten für Aggregationshemmer: Stoffwechselhemmer sowie Prostaglandin E 1 und wahrscheinlich auch Carbochromen beeinflussen die Thrombocyten selbst, weiterhin ist auch eine Hemmung des Aktivatormechanismus denkbar sowie eine direkte oder indirekte Beeinflussung eines plättchenaggregierenden Plasmafaktors, den BREDDIN experimentell nachweisen konnte. Mit großer Wahrscheinlichkeit wirkt Azetylsalizylsäure auf diese Weise. Azetylsalizylsäure bewirkt eine Azetylierung bestimmter großer Proteine. Während der Salizylsäureanteil verhältnismäßig rasch ausgeschieden wird, wie Versuche mit radioaktiv markierter Azetylsalizylsäure ergeben haben, hält der aggregationshemmende Effekt noch an, nachdem alle Salizylsäure schon ausgeschieden ist.

Nach BREDDIN (1970) muß also angenommen werden, daß der aggregationshemmende Effekt auf der Aktivierungshemmung plättchenaggregierender Faktoren, besonders des plättcheneigenen Faktors beruht. Die Azetylsalizylsäure bewirkt die Azetylierung eines Plasmafaktors, der dadurch nicht mehr in der Lage ist, seine Funktion zu erfüllen. Dafür spricht auch, daß die Salizylsäure keine aggregationshemmende Wirkung

aufweist. Nach einer einmaligen Gabe von 1 Gramm Azetylsalizylsäure dauert die Aggregationshemmung 2 bis 7 Tage (REUTER 1970).

Der Einfluß der Azetylsalizylsäure auf den oxydativen Stoffwechsel durch Erniedrigung des ATP-Gehaltes der Plättchen spielt dagegen bezüglich der antithrombotischen Eigenschaften nur eine untergeordnete Rolle (REUTER 1970).

ch) Urikosurischer_Effekt

Schon lange ist der steigernde Effekt der Salizylsäurederivate auf die Harnsäureausscheidung im Urin bekannt, und die Droge wurde über Jahrzehnte bei der akuten und chronischen Gicht angewandt (WOODBURY 1965). Diese urikosurische Wirkung ist deutlich abhängig von der Dosis (YÜ und GUTMAN 1959). Niedrige Dosen zwischen 1 und 2 Gramm täglich verringern die Uratausscheidung und erhöhen den Plasmaharnsäurespiegel. Mittlere Dosen zwischen 2 und 3 Gramm täglich beeinflussen gewöhnlich die Harnsäureausscheidung nicht. Erst hohe Dosen, über 5 Gramm pro Tag, bedingen eine Harnsäureausscheidung und erniedrigen den Plasmaharnsäurespiegel (WOODBURY 1965, NN 1969, REID 1960).

Die Beeinflussung der renalen Harnsäureausscheidung durch Salizylsäurederivate ist ein hochspezifischer Mechanismus. Die Salizylsäurederivate greifen sowohl bei der Reabsorption als auch bei der Sekretion der Harnsäure an (YÜ und GUTMAN 1959). Der Vorgang ist als ein kompetitiver Antagonismus zwischen Harnsäure und Salizylsäurederivaten im aktiven Transportsystem bei der tubulären Rückresorption und Sekretion zu betrachten.

Dieser Effekt ist abhängig vom pH-Wert des Urins. Bei saurem Urin z.B. ist sowohl die Exkretion der freien Salizylsäure als auch die der Harnsäure erniedrigt, auch wenn hohe Dosen von Salizylsäurederivaten gegeben werden. Bei alkalischem Urin ist dagegen die Harnsäureausscheidung über diesen Mechanismus stark erhöht.

ci) Einflüsse auf den Metabolismus

Die Salizylsäurederivate haben auch vielfältige Wirkungen auf die metabolischen Vorgänge, wie schon in den vorangegangenen Absätzen erwähnt wurde.

cia) Oxydative Phosphorylierung

Dieser Haupteffekt auf den Zellmetabolismus wurde zuerst von BRODY (1956) demonstriert. Als Folge dieser Entkopplungsreaktion wird eine Anzahl von ATP-abhängigen Reaktionen behindert. Der Anstieg des O_2 -Verbrauches durch Salizylsäurederivate ist eine Folge dieser Entkopplungsreaktion, ein Ergebnis der gesteigerten kompensatorischen Oxydation anstelle des Phosphorylierungsmechanismus (SMITH 1960, PICKERING 1965, NN 1969).

cib) Kohlehydratmetabolismus

Die Einflüsse der Salizylsäurederivate auf den Kohlehydrat-Stoffwechsel sind komplex. Vielfältige Faktoren spielen eine Rolle, wobei manche einen senkenden und andere wieder einen erhöhenden Effekt auf den Blutzuckerspiegel haben. Hohe Dosen von Salizylsäurederivaten können eine Hyperglykämie bedingen sowie eine Glukosurie (REID 1960, PICKERING 1965), sie entleeren das Leber- und Muskelglykogen. Der exakte Ablauf dieser Reaktion

ist jedoch noch nicht genau erklärt. Hohe Dosen von Salizylsäurederivaten senken auch den aeroben Stoffwechsel der Glukose und steigern die Glukose-6-Phosphatase-Aktivität, ein Vorgang, der den Blutzuckerspiegel ebenfalls ansteigen lassen kann. Die bei der Intoxikation mit Salizylsäurederivaten häufig beobachtete Hyperglykämie soll durch Anstieg der adrenocortikalen Aktivität bedingt sein (NN 1969).

Bei manchen Diabetikern können die Salizylsäurederivate den Blutzuckerspiegel senken und die Glukosurie vermindern. Die Salizylsäurederivate gehörten zu den ersten Medikamenten, die bei Diabetikern gebraucht wurden, um den Blutzucker zu senken. Dabei ist diese Hypoglykämie jedoch kein Ergebnis einer Insulinfreisetzung, und auch die Insulinsensibilität wird nicht beeinflusst. Experimentelle Untersuchungen ergaben, daß diese Art der Hypoglykämie durch eine gesteigerte Ausnutzung der Glukose in den peripheren Geweben bedingt ist (NN 1969). Eine verminderte Kohlehydratsynthese kann ebenfalls zu diesem Effekt beitragen, da die Glukoneogenese aus verschiedenen metabolischen Zwischenstufen durch Salizylsäurederivate gehemmt wird, möglicherweise als Ergebnis einer verminderten Verfügbarkeit von ATP (WOODBURY 1965).

cic) Stickstoffmetabolismus

Die Salizylsäurederivate greifen auch in den Stickstoffhaushalt ein und verursachen eine negative Stickstoffbilanz. Die Ursache hierfür liegt in einer verminderten Synthese und einem gesteigerten Abbau von Aminosäuren und Protein sowie in einer bestehenden Aminoacidurie. Wodurch die Aminoacidurie verursacht ist, ist nicht genau bekannt, möglicherweise

beruht sie auf einem verminderten Einbau von Aminosäuren in das Protein, auf einem beschleunigten Abbau von Protein zu Aminosäuren und auf einer Behinderung der aktiven renalen Tubulusreabsorption der Aminosäuren, wobei alle diese Prozesse ATP-abhängige Reaktionen sind (WOODBURY 1965).

cid) Fettstoffwechsel

Der Eingriff der Salizylsäurederivate in den Fettstoffwechsel besteht vor allem in einer Steigerung der Fettsäureoxydation im Muskel, in Verminderung der Lipogenese, in einer Unterdrückung der Freisetzung von freien Fettsäuren aus den Fettgeweben, einer Verminderung des Plasmaphospholipidspiegels und der Cholesterinkonzentration. Die Salizylsäurederivate stören auch die Synthese und fördern den Abbau der Fettsäuren aus den Geweben. Der cholesterinsenkende Effekt, dessen Ursache noch unbekannt ist, wird bei Dosen über 5 Gramm pro Tag beobachtet (Symposium 1963, zitiert bei WOODBURY).

cie) Weitere stoffwechselbeeinflussende Effekte

Die Salizylsäurederivate senken die Aktivität einer großen Anzahl von Enzymen. GRISOLIA und Mitarbeiter (1969) stellten fest, daß zum Beispiel die Azetylsalizylsäure in therapeutischen Dosen bestimmte Enzyme inaktiviert. Die Triosephosphat-Dehydrogenase wird schon wenige Stunden nach Azetylsalizylsäuregabe labil. Bei ansteigender Temperatur (Fieber) ist dieser Effekt noch erhöht. Die Wirkung auf die Glutamin-Dehydrogenase ist geringer. Toxische Dosen von Salizylsäurederivaten reduzieren die Aktivität der Gehirnkarbonhydrase und steigern die CO_2 -Produktion. In vielen Fällen jedoch ist die pharmakologische Wirkung der Droge noch nicht signifikant nachgewiesen. Es wird jedoch - überein-

stimmend mit der Ansicht, daß die Toxizität hoher Dosen von Salizylsäurederivaten teilweise durch die Hemmung der Karboanhydraseaktivität bedingt ist - festgestellt, daß Acetacolamid, ein Karboanhydrasehemmer, die Toxizität der Salizylsäurederivate deutlich erhöht und die Letalität nach Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten steigert (WOODBURY 1965).

cj) Wirkung auf die endokrinen Funktionen

Auch die endokrinen Systeme werden in ihrer Funktion direkt oder indirekt beeinflußt. Diese Einwirkungen sind zum Teil für die metabolischen und pharmakologischen Wirkungen der Droge mit verantwortlich. Die Wirkungen setzen im einzelnen am Nebennierenmark an, wo zum Beispiel über eine Aktivierung hypothalamischer sympathischer Zentren eine Epinephrin-freisetzung verursacht wird.

Ebenfalls über eine Beeinflussung hypothalamischer Zentren und Freisetzung von ACTH wird bei großen Mengen von Salizylsäurederivaten (nicht bei normalen therapeutischen Dosen) die Adrenocorticosteroidsekretion in der Nebennierenrinde erhöht. Bezüglich der antirheumatischen Wirkung dieser Stoffgruppe ist dieser Effekt ohne Bedeutung, da therapeutische Dosen keine Adrenocorticoidhormonausschüttung verursachen (DONE und Mitarbeiter 1958, DONE 1960, RENDALL 1963).

Chronische Applikation von Salizylsäurederivaten und ansteigender Salizylsäureplasmaspiegel haben einen Abfall des Eiweiß-gebundenen Jod zur Folge sowie eine Senkung des Plasmacholesterinspiegels (CHARNOCK und Mitarbeiter 1959). Als Ursache hierfür wird diskutiert:

1. ein gesteigerter O_2 -Verbrauch,
2. die Hemmung des Thyronin-stimulierenden Hormons (TSH) mit Angriffspunkt am Hypothalamus,
3. Herabsetzung der normalen Sensibilität des Rückkopplungsmechanismus zwischen Thyronin-stimulierendem Hormon (TSH) und Eiweiß-gebundenem Jod (PBJ),
4. peripherer metabolischer Stimulationseffekt der Salizylsäurederivate.

Daneben wird auch die Aufnahme von Radio-Jod in die Schilddrüse und die thyreoidale Jod-Clearance vermindert. Thyroxin verschwindet schneller aus dem Kreislauf. Die Anhäufung und die Aufnahme von Jod werden jedoch durch die Therapie mit Salizylsäurederivaten nicht behindert, noch werden klinische Symptome einer Schilddrüsendysfunktion hervorgerufen. Die Salizylsäurederivate wirken außerdem auch störend auf die Plasmaproteinbindung der Schilddrüsenhormone nach Art einer kompetitiven Hemmung (NN 1969).

ck) Allergie und Idiosynkrasie

Die Salizylsäurederivate sollen zu den Substanzen gehören, die häufig zu Allergien führen (BEKEMEIER 1960). Die allergischen Reaktionen sind unabhängig von Dosis und Dauer der Medikation (DEMOLE und Mitarbeiter 1964). Nach BAYLES (1966) kommen nach Azetylsalizylsäuregaben besonders häufig Asthmaanfälle, angioneurotische Ödeme, anaphylaktische Schockzustände, Rhinorrhoe, Urtikaria und Purpura vor (SAXL 1971). SHELLEY (1964) berichtet von einem Kind, das über etwa 80 % der Körperoberfläche

pustulöse erythematöse Plaques aufwies und mit Aspirin, Antibiotika und Corticosteroiden behandelt wurde, wodurch statt einer Besserung eine Verschlechterung des Zustandes eintrat. Erst nach Absetzen der Azetylsalizylsäure besserte sich der Zustand langsam. Eine versehentliche spätere Gabe eines azetylsalizylsäurehaltigen Medikamentes verursachte einen erneuten Rückfall.

Bei bestehendem Asthma bronchiale kann nach STORM van LEEUWEN (zitiert bei BEKEMEIER 1960) durch eine Azetylsalizylsäureverabreichung in etwa 10 % der Fälle ein Asthmaanfall ausgelöst werden. Etwa jeder fünfhundertste Mensch soll gegen Azetylsalizylsäure überempfindlich reagieren. Durch Azetylsalizylsäure ausgelöste Asthmaattacken sind sehr charakteristisch: Die Symptome setzen innerhalb von 20 Minuten nach der Drogeneinnahme ein und sind durch ihre Schwere, ihre Dauer und den gelegentlich letalen Ausgang gekennzeichnet. Die Asthmaerkrankung solcher aspirinsensiblen Patienten besteht unabhängig von einer weiteren Medikation mit Salizylsäurederivaten fort. Jedoch ist die Intoleranz dieser Patienten gegenüber z.B. Azetylsalizylsäure nicht gleichbedeutend mit einer Intoleranz gegenüber Salizylsäureabkömmlingen allgemein, sondern andere Salizylsäurederivate werden meist reaktionslos vertragen (NN 1969).

Nach anderen Literaturangaben werden bei 16 % aller Asthmapatienten durch Azetylsalizylsäure Asthmaanfälle ausgelöst (NN 1957).

Fälle einer echten Idiosynkrasie gegenüber Azetylsalizylsäure sind selten und werden meist schon durch kleine Dosen ausgelöst. Die Symptomatik kann sehr alarmierend sein, und Todesfälle durch akutes Larynxödem sind beschrieben. Aspirin-Überempfindlich-

keit besteht jedoch nur etwa bei 3 von 1000 der allgemeinen Bevölkerung. In den wenigsten Fällen sind die Erscheinungen sehr schwer (NN 1957).

c1) Salizylsäureverbindungen und Placentaschranke

Wie viele andere Medikamente überschreiten auch die Salizylsäureverbindungen die Placentaschranke. Der Serumsalizylsäurespiegel bei Foeten ist dann genau so hoch wie bei der Mutter. In einem von EARLE (1961) beschriebenen Fall von praenataler Salizylsäurevergiftung blieb der Serumspegel noch über 20 Stunden nach der Geburt fast gleich hoch, da in diesem Zeitraum noch keine nennenswerte Nierentätigkeit stattgefunden hatte. Auch PICKERING berichtet von einer Hypoglykämie bei einem Neugeborenen durch perinatale Salizylvergiftung. Bisher waren solche Fälle von Hypoglykämie durch Salizylpräparate nur bei Erwachsenen und älteren Kindern bekannt. Als Mechanismus nimmt der Autor ebenfalls die Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung an. Der Serumsalizylsäurespiegel lag in diesem Falle zwischen 5 und 7,5 mg%.

III. Die Salizylsäureverbindungen und ihre Verwendung =====

Es gibt eine große Zahl lokaler und systemischer Anwendungsmöglichkeiten der Salizylsäurederivate. Eine Reihe davon beruht mehr auf überlieferten und empirisch gefundenen Erfahrungen als auf einer genauen Kenntnis des pharmakologischen Mechanismus. Viele der Wirkungen, die den Salizylsäurederivaten zugeschrieben werden und aufgrund derer sie weitläufig angewandt werden, sind in Wirklichkeit nicht vorhanden. Andererseits werden auch heute immer

noch neue Anwendungsbereiche entdeckt durch systematische Erforschung der genauen Wirkungsmechanismen.

a) Lokalanwendung

aa) Salizylsäure

Die Salizylsäure wird ausschließlich äußerlich, meist wegen ihrer keratolytischen Wirkung angewandt: bei parasitären Hauterkrankungen zum Beispiel als zwei- bis zehnprozentige Lösung oder Salbe, bei rheumatischen Erkrankungen als Einreibungen, bei Fußschweiß zum Einpudern in Form von Streupulver oder als zehnprozentige Lösung, und evtl. mit Acidum lacticum zu gleichen Teilen in Collodium für Hühneraugenbehandlung. Vorsicht ist geboten bei Anwendung auf größeren Haut- und Wundflächen, besonders bei Kindern, wo tödliche Vergiftungen schon beschrieben wurden. Als zwei- bis fünfprozentige Lösung in Öl oder zweiprozentige Lösung in Wasser wirkt die Salizylsäure desinfizierend, juckreizstillend, epithelauflockernd und schorflösend (KUSCHINSKY 1966).

ab) Salizylsäuremethylester

Methylum salicylicum = Salizylsäure-Methylester = Wintergrünöl: Diese Substanz ist eine farblose ölige Flüssigkeit von eigenartigem charakteristischem Geruch, in Wasser kaum löslich, dagegen leicht löslich in Alkohol und Äther, und wird hauptsächlich bei rheumatischen Erkrankungen für Einreibungen auf kleinen Hautpartien verwendet. Bei größeren Hautpartien nimmt man 10 - 20 - 30prozentige Verdünnungen in Spiritus, Öl oder Salben. Auch Salizylsäure-Methylester kann durch die Haut absorbiert werden, und Todesfälle können durch systemische Vergiftungen infolge lokaler Fehlanwendung der Droge ausgelöst werden.

b) Systemische Anwendung

Bei der systemischen Anwendung der Salizylsäure-derivate wird hauptsächlich die analgetische, die antipyretische, die antirheumatische und die antithrombotische Wirkung ausgenutzt. Dagegen werden der antidiabetische und der hypocholesterinämische Effekt und die uricosurische Wirkung therapeutisch nicht angestrebt wegen der unzureichenden Wirkungsweise oder der zu hohen erforderlichen Dosierungen.

ba) Natriumsalizylat (= Natrium salicylicum)

Natrium salicylicum liegt als weiße, glänzende Plättchen geruchlos, von süßlichem Geschmack, vor. Es ist in Wasser (1 : 0,9) und in Alkohol (1 : 6) löslich. Natrium salicylicum wird hauptsächlich bei chronischen rheumatischen Erkrankungen, Neuralgien und Pleuritis angewandt.

bb) Azetylsalizylsäure (= acidum acetylosalicylicum)
und Verbindungen

Die Azetylsalizylsäure ist ein weißes Pulver von säuerlichem Geschmack, in Wasser schlecht löslich (1 : 300), in Alkohol gering löslich (1 : 5). Es findet Verwendung als Antipyretikum und Antineuralgikum bei Neuralgien, Pleuritis und chronischen rheumatischen Erkrankungen. Die Droge soll nicht auf nüchternen Magen verabreicht werden, und Tabletten sind vorher zu zerdrücken. Bei akutem Gelenkrheumatismus können einige Tage lang sehr hohe Dosen bis zu 8,0 bis 10,0 g täglich verabreicht werden, sonst täglich 3 bis 5 x 0,5 bis 1 g. Kinderdosen liegen bei Kindern unter 30 Monaten bei 0,1 bis 0,2 g täglich, bei Kindern über 30 Monaten bei 0,2 bis 1,0 g pro Tag. Die EMD bei

Erwachsenen beträgt 1,0 g, die TMD 6,0 g. Neben der Reinsubstanz als Acidum acetylosalicylicum oder Aspirin wird die Droge in vielen antineuralgischen Mischpräparaten, oft zusammen mit Phenacetin und Coffein, verwendet.

Einen neuen Verwendungsbereich findet die Azetylsalizylsäure als antithrombotisches Mittel wegen ihrer thrombocytenaggregationshemmenden Wirkung. Die durch die hohe Dosierung zu erwartenden gastrointestinalen Nebenwirkungen werden durch eine neuartige magenverträgliche Herstellungsform weitgehend vermieden. Die Dosierung beträgt 1,5 g pro Tag, behandelt werden vor allem Thrombophlebitiden (superfizielle, akute, rezidivierende), Varicophlebitiden, Phlebothrombosen, Thrombophlebitis migrans, aber auch die prophylaktische Anwendung bei Thrombosegefährdung im venösen und arteriellen Bereich ist möglich (SCHARRER 1970).

Die analgetische Wirkung der Azetylsalizylsäure wird hauptsächlich bei Migräne, Kopfschmerzen, Arthritis, Dysmenorrhoe, Neuralgie und Maylgie in Anspruch genommen. Bei Erkältungskrankheiten und kleineren Infektionen des Respirationstraktes haben die Salizylsäurederivate keine spezifische Wirkung, sondern nur eine symptomatische. Zur Behandlung der Gicht müssen, um eine urocosurische Wirkung zu erzielen, Dosen über 5,0 g pro Tag gegeben werden. Da die Gefahr der Intoxikation zu hoch ist und bessere Medikamente zur Verfügung stehen, wird die Azetylsalizylsäure hier nicht mehr angewandt. Beim akuten rheumatischen Fieber werden die Salizylsäurederivate empirisch in der symptomatischen Therapie schon seit vielen Jahrzehnten angewandt, obwohl der Wirkungsmechanismus

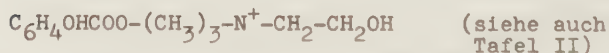
noch nicht bekannt ist. Der günstige Einfluß beruht wahrscheinlich auf dem oben schon erwähnten anti-inflammatorischen Effekt. Die Salizylsäurederivate unterdrücken die akuten exsudativ inflammatorischen Vorgänge der Erkrankung, ohne jedoch das Fortschreiten des Leidens oder z.B. die Spätphasen der granulomatösen Entzündung oder Narbenbildung zu beeinflussen. Innerhalb 24 bis 48 Stunden nach ausreichenden Dosen kommt es gewöhnlich zu beträchtlichem oder komplettem Verschwinden der Schmerzen, der Schwellung, der Unbeweglichkeit, der lokalen Wärme und der Rötung des betroffenen Gelenkes. Es kommt auch gewöhnlich in der Folgezeit zu keiner weiteren Gelenksbeteiligung, solange eine ausreichend hohe Medikation erfolgt. Die übrigen therapeutischen Maßnahmen des akuten rheumatischen Fiebers werden durch diese Therapie nicht beeinflusst oder behindert.

Die Azetylsalizylsäure beeinflusst in keiner Weise die proliferativen Vorgänge bei den theumatischen Erkrankungen. Daher werden weder Herzkomplicationen noch Encephalopathie, noch subcutane Knoten oder andere Krankheitserscheinungen verhindert oder gebessert, und auch die Dauer der Erkrankung wird nicht verkürzt. Zur maximalen Unterdrückung der rheumatischen Entzündung sind Dosen erforderlich, die einen Plasmasalizylsäurespiegel von 25 bis 35 mg% erzeugen. Polyarthrits und Fieber dagegen erfordern geringere Mengen. Erwachsene erhalten eine tägliche Dosis von 5 bis 8 g in Portionen von 1 g über den Tag verteilt. Kinder benötigen meist relativ geringe Mengen, etwa 25 mg pro Kilogramm Körpergewicht täglich über 1 bis 2 Tage, dann 18 mg pro Kilogramm Körpergewicht für 1 Woche oder 10 Tage, gefolgt von 14 mg pro Kilogramm Körpergewicht täglich über längere Zeiträume (KUSCHINSKY 1966).

Die Dosierungsvorschläge der einzelnen Autoren variieren beträchtlich. Nach RATH und Mitarbeitern (1966) reichen bei Kindern für Cholinsalizylat 0,07 bis 0,09 g pro Kilogramm Körpergewicht, um einen raschen Anstieg und ausreichend hohen Plasmaspiegel von ca. 25 mg% zu erzielen. Ebenfalls für Cholinsalizylat empfehlen FANCONI und WISSLER als Richtlinie: Alter in Jahren, durch 3 geteilt als Tagesmaximaldosis in Gramm, KLINKE empfiehlt für Salizylsäurederivate $1/3$ des Körpergewichts in kg mal Gramm als Tagesmaximaldosis. MÖLLER schlägt 0,15 g pro Kilogramm Körpergewicht vor. Diese letztere Dosierung führt zu Blutspiegeln bis zu 30 mg% und liegt damit deutlich am oberen therapeutischen Bereich, da nach MOESCHLIN schon bei 20 mg% bei Kindern erste Vergiftungserscheinungen auftreten können (alles zitiert bei RATH und Mitarbeitern 1966).

bc) Cholinsalizylat

Cholinsalizylat, hergestellt von BROH-KAHN und Mitarbeitern (1959, 1960) (zitiert bei RATH und Mitarbeitern 1966), ist eine farblose kristalline, äußerst hygroskopische Substanz, die in Wasser, Alkohol und Azeton sehr leicht löslich ist. Cholinsalizylat ist das Salz des stark basischen Cholins und der Salizylsäure. Es liegt in wässriger Lösung in dissoziierter Form vor. Die Formel lautet:



Eine 10prozentige Lösung hat einen pH-Wert von 6,5 und ist völlig stabil. Cholinsalizylat hat bei gleicher Dosierung einen gleichwertigen anti-rheumatischen, antiarthritischen, antiphlogistischen

und antipyretischen Effekt wie die Azetylsalizylsäure und wird besonders bei hoher Dosierung besser als diese vertragen (RATH und Mitarbeiter 1966).

bd) Salizylamid (= Salizylsäureamid)

Diese Substanz hat bei rheumatischen Erkrankungen ähnliche, aber schwächere Wirkungen als die Azetylsalizylsäure, analgetische Wirkungen bei anderen Schmerzen sind nicht nachzuweisen. Die Anwendung und Dosierung erfolgt wie bei der Azetylsalizylsäure (KUSCHINSKY 1966).

Salizylamid oder 2-Hydroxybenzamid ist ein weißes kristallines Pulver mit ähnlicher Löslichkeit wie Azetylsalizylsäure. Die Tabletten enthalten meist 0,3 oder 0,6 g der Droge. Dosen von 2 g/3 bis 6 x täglich sollen eine ausreichende Analgesie in etwa 75 % der Fälle bei Patienten mit akutem rheumatischem Fieber oder anderen rheumatischen Erkrankungen hervorrufen. Bei mittleren bis schweren Schmerzen scheint die Droge keine Wirkung zu haben, und ihre Anwendung als Analgetikum scheint auf schwache Schmerzen beschränkt zu sein. Salizylamid kann bei Patienten benutzt werden, die eine Allergie gegen Azetylsalizylsäure haben (WOODBURY 1965),

IV. Die Salizylsäurederivate im menschlichen Körper
=====

Die Salizylsäurederivate kommen natürlicherweise im menschlichen Körper nicht vor und können daher nur nach exogener Zufuhr in den Geweben und Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden.

a) Zufuhr und Absorption

Die Salizylsäureabkömmlinge können auf oralem, parenteralem, rektalem, percutanem und diaplazentarem Weg in den menschlichen Kreislauf und die Körpergewebe eindringen. Von der Art des Zufuhrweges ist unter anderem die Resorptionsgeschwindigkeit sowie die absolut resorbierte Menge und damit auch die Wirkungsweise und der gesamte Metabolismus sowie die Ausscheidung der Salizylsäurederivate und ihrer Metaboliten abhängig. Es ist daher notwendig, jeden einzelnen Zufuhrweg extra abzuhandeln.

aa) Orale Zufuhr und Absorption

Der orale Zufuhrweg ist der häufigste bei der systemischen Anwendung von Salizylsäurederivaten. Zur Anwendung kommen feste Tabletten oder Kompressen, Langzeittabletten, Brausetabletten, Brausepulver und Lösungen. Die Absorption erfolgt hauptsächlich im Magen und in den oberen Dünndarmabschnitten. Eine relativ langsame Absorption durch die Mundschleimhaut kann wegen der schnellen Passage vernachlässigt werden (SMITH 1960).

aaa) Absorptionsbeeinflussende Faktoren

Die Absorption der Salizylsäurederivate aus dem Magen-Darm-Trakt ist neben individuellen Schwankungen und Abhängigkeit von den verschiedenen Präparaten von einer Reihe exogener und lokaler Faktoren abhängig. Die wichtigsten dieser Faktoren sind in der folgenden Aufstellung zusammengefaßt:

Löslichkeit des Salizylsäurederivates

Lösungsgeschwindigkeit

Physiko-chemische Eigenschaften der Tabletten

Säurefeste Hülle
pH-Wert des Vehikels
Art der Granulierung und Tablettierung
Art der Füll- und Trägersubstanzen
Spezielle Lösungs- und Feuchtigkeitszusätze
Spezielle Absorptionsvermittler
(z.B. Mephenesien bei Natriumsalizylaten)
Kristalliner Zustand der Azetylsalizylsäure
bzw. der übrigen Salizylsäurederivate
Magenentleerungszeit
Magenfüllungszustand
Pufferung des Mageninhaltes
(saures Magenmilieu steigert z.B. die Menge
der nichtionisierten Azetylsalizylsäure)
Viscosität und pH-Wert der Magen-Darm-
flüssigkeit (Magen-pH-Wert und Dünndarm-
pH-Wert)
Geschwindigkeit der Magen-Darm-Passage
Größe der Schleimhautoberfläche
(die große Oberfläche des Dünndarms gleicht
den etwas mehr neutralen pH-Wert aus)
Pathohistologischer Zustand der Magenschleim-
haut (Atrophie und Metaplasie)

aab) Einfluß der Löslichkeit

Die Resorption der Salizylsäurederivate kann durch bestimmte galenische Methoden variiert werden, ohne die chemische Struktur des eigentlichen Wirkstoffes zu verändern. In der Hauptsache werden zwei Arten von Präparationen angestrebt: einmal schnell resorbierbare Formen, die zum Beispiel eine schnelle Schmerzlinderung erzielen, und die durch die schnelle Resorption, die ja schon im Magen zum größten

Teil erfolgt, eine kurze Verweildauer im Magen haben, wodurch die Magenverträglichkeit verbessert ist. Andererseits wird durch spezielle galenische Maßnahmen die Freisetzung des Wirkstoffes aus der Tablette so verzögert, daß nur ein kleiner Teil der Substanz rasch im Magen freigesetzt wird, um neben der besseren Magenverträglichkeit auch eine protrahierte Wirkung zu erzielen, zum Beispiel bei der Dauertherapie chronischer Erkrankungen.

LEVY (1964) hat die Beziehung zwischen schnellerer Auflösung der Tabletten und schnellerer und gesteigerter Absorption untersucht und stellte fest, daß, bevor eine Absorption stattfindet, die Substanz aufgelöst sein muß. Je schneller die Lösung der Tablette erfolgt, um so größer ist der Konzentrationsgradient und um so schneller läuft die Absorption ab. Die Lösungsgeschwindigkeit ist aber um so größer, je geringer die Teilchengröße ist, das heißt, je größer die relative Oberfläche in Quadratzentimeter pro Gramm ist (PÜTTER und BAUER 1970). Der höhere Konzentrationsgradient bedingt eine frühere und höhere Plasmasalizylsäurekonzentration, da die Absorption und Verteilung im Gewebe schneller ablaufen als die anschließend einsetzenden Eliminationsvorgänge. Bei reinen Azetylsalizylsäurepräparaten kann die Absorption je nach Zubereitungsart bis zu doppelt so groß sein (LIEBERMANN 1964).

LEVY (1964) stellte eine lineare quantitative Abhängigkeit zwischen der "In vitro-Löslichkeit" der Tabletten und der "In vivo-Absorption" fest. Die Löslichkeit sei der bestimmende Faktor bei der Absorption von oral verabreichten Salizylsäurederivaten und bestimme die Zeit und die Menge der absorbierten Droge.

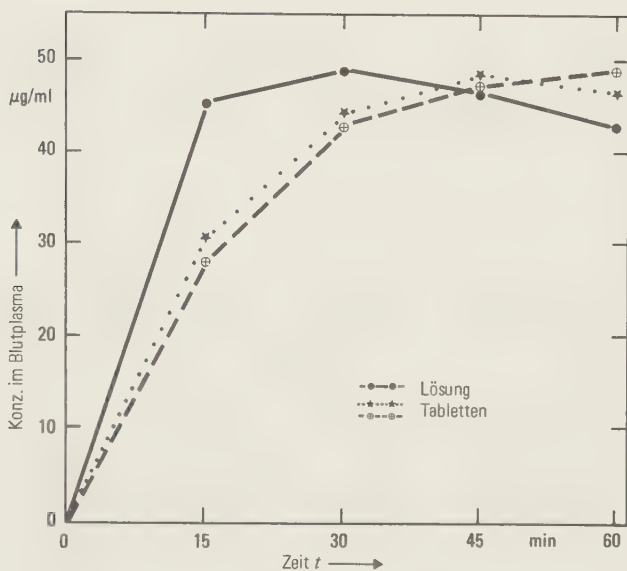


Abb.1: Plasmakonzentration nach oraler Gabe von je 0,5 g Azetylsalizylsäure als Lösung und als Tabletten zweier verschiedener Herstellungen.
(nach PÜTTER u. BAUER 1970)

Am schnellsten wird Azetylsalizylsäure aus echter Lösung resorbiert, wie aus Messungen der Geschwindigkeit des Blutspiegelanstieges hervorgeht (PÜTTER 1971). (Siehe auch Abb. 1)

Mit schnell freisetzenden Tabletten erhält man in 15 Minuten etwa $\frac{2}{3}$ der Plasma-Salizylsäure-Konzentration, die nach Gaben einer reinen Lösung erhalten wird (PÜTTER und BAUER 1970).

Der Einfluß der Säurepuffer auf die Absorptionsgeschwindigkeit, der von STAUDACHER und MÜLLER (1969) untersucht wurde, beruht ebenfalls auf der Löslichkeitsbeschleunigung der Salizylsäurederivate in Wasser.

aac) Besonderheiten der direkten Azetylsalizylsäureabsorption

Bei der Azetylsalizylsäure ist die Absorptionsgeschwindigkeit im Gastrointestinaltrakt besonders wichtig für die Erreichung eines ausreichenden therapeutischen Azetylsalizylsäureblutspiegels. Im günstigsten Fall erreichen nur etwa 70 % des eingenommenen Azetylsalizylsäurepräparates unverändert den peripheren Kreislauf. Ursache hierfür sind die im menschlichen Gastrointestinaltrakt vorhandenen unspezifischen Esterasen, die die Azetylsalizylsäure zu Salizylsäure hydrolysieren. Sie sollen beim Menschen im Magenfundus in besonders hoher Aktivität vorkommen (NEUWALD und KUNZE 1964).

Die Azetylsalizylsäure wird also weitgehend unverändert im Magen und oberen Dünndarm schnell resorbiert und erreicht nach etwa 10 bis 30 Minuten ihren Plasma-Spitzenwert. Im Blut setzt sofort die durch die Plasmaesterase bewirkte Hydrolyse der Azetylsalizylsäure ein, und nach 15 Minuten findet man noch eine beträchtliche Menge, bis 25 %, als

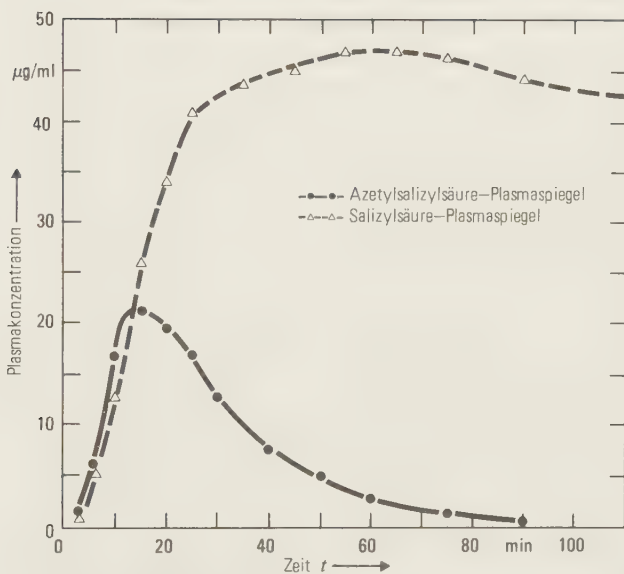


Abb.2: Azetylsalizylsäure-Plasmaspiegel und Salizylsäureplasmaspiegel nach oraler Einnahme einer wässrigen Lösung von 650mg Azetylsalizylsäure.
(aus N.N. 1969)

Azetylsalizylsäure vorliegen (BAYLES, 1966, HOWER und HUNTER 1968, ECOBICHON und KALOW 1962). Aus neueren Untersuchungen von DAVISON¹, zitiert bei PÜTTER und KALLER (1970) geht hervor, daß die hydrolytische Spaltung der Azetylsalizylsäure zu etwa 80 % in der Leber und der Niere stattfindet. Nach der enteralen Resorption wird also bereits bei der ersten Leberpassage ein nicht unerheblicher Teil der Azetylsalizylsäure hydrolysiert.

Abb. 2 zeigt den Absorptionsverlauf von Azetylsalizylsäure nach oraler Gabe von 650 mg.

COOKE (1970) untersuchte den Einfluß der Pufferung des Mageninhaltes auf die Absorption von Azetylsalizylsäure und stellte fest, daß Testmahlzeiten mit gepufferter Azetylsalizylsäure mit einem pH-Wert von 7,0 schneller aus dem Magen entleert werden als solche mit ungepufferter Azetylsalizylsäure mit einem pH-Wert von 2,8. Die Mahlzeit mit gepufferter Azetylsalizylsäure war nach 10 Minuten zu 69 % und nach 20 Minuten zu 94 % aus dem Magen entleert, wobei der pH-Wert des Mageninhaltes von initial 6,5 auf 5,3 am Ende des Testes abgesunken war. Dagegen hatte sich die Testmahlzeit mit ungepufferter Azetylsalizylsäure nach 10 Minuten zu 52 % aus dem Magen entleert, und der pH-Wert des Mageninhaltes lag zu diesem Zeitpunkt zwischen 2,3 und 2,0. Bei diesem Versuch konnte gleichzeitig festgestellt werden, welchen Einfluß der pH-Wert des Mageninhaltes auf die Absorption von Azetylsalizylsäure innerhalb des Magens ausübt: Aus der gepufferten Lösung war nach 10 Minuten im Mittel mindestens zehnmal weniger absorbiert worden als aus den ungepufferten Lösungen. Die Azetylsalizylsäure, die mit ihrem pK_a von 3,5 eine relativ

starke Säure ist, liegt bei einem sauren pH-Wert des Magens weitgehend nichtionisiert vor und wird daher aus dem Magen schnell resorbiert, während die Resorption aus dem Darm mit seinem höheren pH-Wert langsamer erfolgt (HOGBEN und Mitarbeiter 1959, COTTY und Mitarbeiter 1965, STAUDACHER und MÜLLER 1969). Das saure Milieu des Magens steigert einerseits die Mengen der nichtionisierten Azetylsalizylsäure und bedingt hier eine bessere Absorption, die große Oberfläche des Dünndarmes gleicht aber den mehr neutralen pH-Wert aus, und die Absorption im Dünndarm erfolgt schneller als im Magen. Daraus ergibt sich, daß die Magenentleerungszeit und der Magen-pH-Wert die Absorption am stärksten beeinflussen.

aad) Die Absorption der übrigen Salizylsäurederivate

Ähnliches gilt auch für die Salizylsäure mit ihrem pK_a von 3,0, die auf gleichem Wege und mit etwa gleicher Geschwindigkeit absorbiert wird. Die Absorptionsrate aus dem Dünndarm ist deutlich vermindert, wenn die Acidität der Lösung von pH 4,0 auf pH 8,0 reduziert wird.

Natriumsalizylat unterliegt den gleichen Absorptionsvorgängen.

Über Cholinsalizylat, das ebenfalls schnell resorbiert wird, konnten keine exakten Werte gefunden werden. Es soll jedoch besser resorbiert werden als Azetylsalizylsäure und auch eine bessere Wirkung als diese haben und weniger Störungen im Verdauungstrakt verursachen (RATH und Mitarbeiter 1966).

Salizylsäuremethylester wird bei Kindern bei enteraler Zufuhr ebenfalls in der gleichen Art wie Azetylsalizylsäure, jedoch deutlich langsamer und mit einem späteren Plasmaspitzenwert absorbiert (GODFREY 1969).

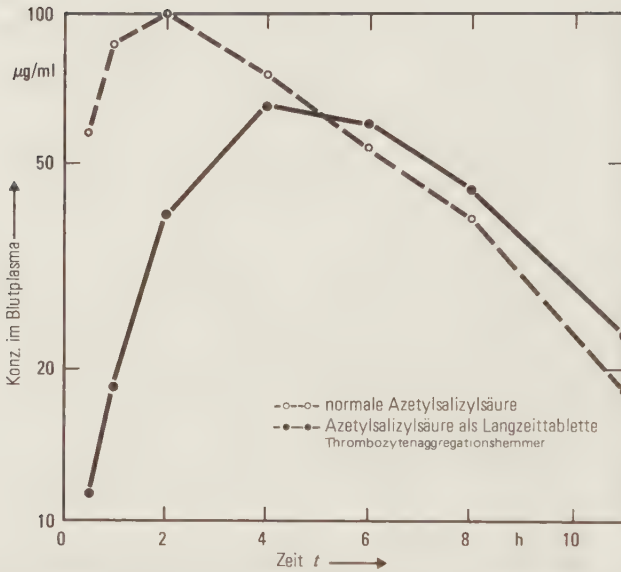


Abb.3: Plasmakonzentrationen nach oraler Gabe von 1g Azetylsalizylsäure als normale Tablette bzw. 1g Azetylsalizylsäure in einer speziellen, langsam freisetzenden und absorbierbaren Form als Thrombozytenaggregationshemmer. (nach PÜTTER u. BAUER 1970)

Bei verlängerter Absorptionszeit, zum Beispiel bei Langzeittabletten, ist auch das Zeitintervall bis zur Erreichung des maximalen Plasmasalizylsäuregehaltes verlängert, und die Höhe des maximalen Plasmaspiegels sinkt ab (siehe auch Abb. 3).

Der nach Azetylsalizylsäuregaben resultierende Plasmagehalt an Salizylsäure wird dagegen von diesen Absorptionsvariationen nicht beeinflusst, da die Salizylsäure gegenüber der Azetylsalizylsäure eine weitaus längere Verweildauer im Blutkreislauf hat. Abb. 4 vermittelt einen Eindruck der verschiedenen Resorptionsgeschwindigkeiten einzelner Azetylsalizylsäurepräparate durch Darstellung der resultierenden Plasmakonzentrationen.

aae) Besonderheiten der Langzeittabletten

Gegenüber den gut löslichen und schnell resorbierbaren Präparaten haben Tabletten mit säurefester Hülle ("enteric coated" Tabletten) oder Langzeittabletten oder microverkapselte Tabletten zum Teil den Nachteil einer unzuverlässigen Wirkung mit schlechten und inkonstanten Blutspiegeln und weisen zum Teil Absorptionsverzögerungen bis zu 20 Stunden auf (NN 1969). Daneben haben andere Autoren gute und konstante Blutspiegel gefunden, sowohl bezüglich des Gesamtspiegels als auch des Azetylsalizylsäurespiegels selbst (PÜTTER 1971). Auch nach FOSDICK (1969) weisen die meisten Langzeittabletten im Vergleichstest mit normalen Präparaten bei Langzeitversuchen keine signifikant unterschiedlichen Plasmaspiegel auf. BAUM (1970) gibt die Absorptionszeit solcher "enteric coated" Tabletten mit 6 Stunden an, dagegen die von "uncoated" Tabletten mit nur 1 Stunde. Der Vorteil der ersteren Formulationsart liegt in der schnellen und schonenden Magenpassage im Gegensatz zu den kompakten Tabletten.

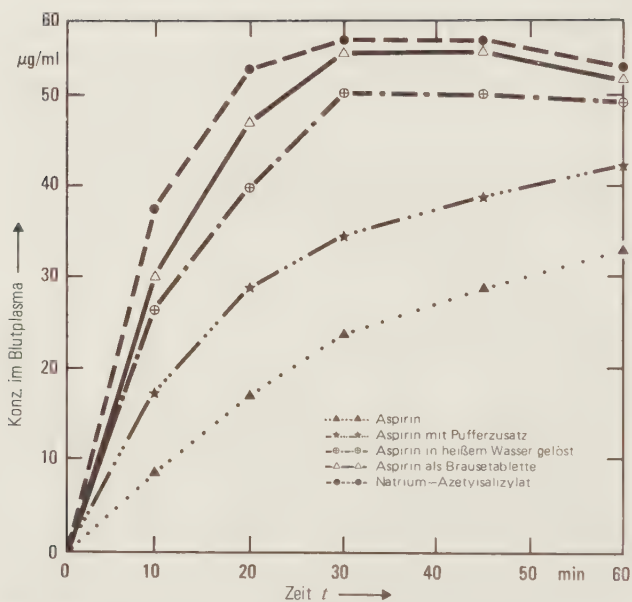


Abb.4: Plasma-Gesamt-Konzentration nach oraler Gabe von 650mg verschiedener Azetylsalizylsäure-Präparationen. (aus N.N. 1969)

aaf) Bedeutung des Magenmucosa-Zustandes für die Absorption

Bezüglich der Azetylsalizylsäureabsorption aus dem Magen spielt neben den oben genannten Faktoren auch der Zustand der Magenmucosa eine ausschlaggebende Rolle. SIURALA und Mitarbeiter (1969) untersuchten die Azetylsalizylsäureabsorption bei normaler und atrophischer Magenschleimhaut sowie nach direkten untraduodenalen Azetylsalizylsäuregaben. Bei Patienten mit totalem Verlust der Magenfundusdrüsen und Metaplasie der Magenschleimhaut waren die Aufnahme und der Transport von Azetylsalizylsäure vom Magenumen ins Blut deutlich begrenzt und verlangsamt und zeigten signifikant unterschiedliche Werte nach 20 und 120 Minuten gegenüber einer gesunden Vergleichsgruppe. Bei intraduodenaler Gabe erfolgte dagegen ein rascher Anstieg der Blutsalizylsäurewerte bei beiden Patientengruppen ohne signifikante Unterschiede.

Die individuellen Unterschiede der Azetylsalizylsäure-Absorptions-Halbwertzeiten bei gesunder Magenschleimhaut liegen zwischen 3,5 und 16 Minuten (NN 1969).

aag) Einfluß anderer Medikamente auf die Absorption von Salizylsäurederivaten

TRUITT und Mitarbeiter (1961) untersuchten den Einfluß verschiedener Medikamente auf die Absorption von Natriumsalizylat und Azetylsalizylsäure und fanden, daß Natriumsalizylat zusammen mit Mephensin eine verbesserte Absorption zeigt. Bei der Untersuchung von Methocarbamol stellten die Autoren einen im Durchschnitt erhöhten Azetylsalizylsäureblutspiegel fest, der gegenüber normalen Azetylsalizylsäuregaben signifikant höher lag.

ab) Zufuhr_und_Absorption_auf_rektalem_Wege

Die Resorption bzw. Absorption von Medikamenten, die als Suppositorien zugeführt werden, hängt ab von der Suppositoriengrundmasse und deren Schmelzpunkt, Fließpunkt, Tropfpunkt, Oberflächenspannung und Grenzflächenspannung, und von der Löslichkeit der Medikamente in Wasser.

Die Löslichkeit der wichtigsten Salizylsäure-derivate ist:

Azetylsalizylsäure in Wasser	= 1 : 300
Calcium-Azetylsalizylsäure in Wasser	= 1 : 6
Natriumsalizylat in Wasser	= 1 : 1
Salizylsäure-Methylester in Wasser	= kaum löslich
Aluminium-Azetylsalizylsäure in Wasser	= unlöslich

Die Diffusionsfähigkeit der einzelnen Substanzen aus der Suppositoriengrundmasse ist abhängig von der Wasserlöslichkeit der Droge, von der Zusammensetzung der Suppositoriengrundmasse und von deren Schmelzverhalten. Im Gegensatz zu den "In vitro-Versuchen" besteht jedoch in der Resorptionshöhe und deren Verlauf nach Applikation von gleichen Mengen Azetylsalizylsäure in verschiedenen Suppositoriengrundmassen in vivo kein signifikanter Unterschied (NEUWALD und Mitarbeiter 1964).

NEUWALD und Mitarbeiter (1964) fanden nach Azetylsalizylsäuregaben in verschiedenen Suppositoriengrundmassen einen Plasmaspiegel-Anstieg in den ersten 180 bis 240 Minuten (= Spitzenwert), wobei nach 30 Minuten bei fast allen Suppositoriengrundmassen der Plasmasalizylsäurespiegel über 1 mg% lag. Calcium-Azetylsalizylsäure zeigte ähnliche Resorptionsverläufe und Plasmaspiegel wie Azetylsalizylsäure mit nur geringen Unterschieden je nach Suppositorien-

grundmasse. Die Resorption von Natriumsalizylat verlief dagegen bedeutend schneller. Die Plasmaspiegel lagen nach 1 bis 2 Stunden höher als bei den übrigen Salizylpräparaten und blieben über längere Zeit konstant hoch. Die Autoren stellten fest, daß statistisch keine signifikanten Unterschiede in den Plasmakonzentrationen bezüglich der verwandten Trägermassen bestanden, jedoch muß mit individuellen Schwankungen des Resorptionsvermögens durch biologische und psychische Einflüsse gerechnet werden. Generell ist die Resorption bei rektaler Applikation vom Schmelzverhalten der Suppositoriengrundmassen insofern abhängig, ob dies im oberen Körpertemperaturbereich oder weit darunter liegt. Dagegen spielen die Wasserlöslichkeit der Medikamente sowie die chemische Natur des einzelnen Arzneistoffes im Gegensatz zu den "In vitro-Versuchen" keine wesentliche Rolle für die Resorption.

CACCHILLO und HASSLER (1954) verglichen die Blutspiegel an Salizylsäurederivaten beim Menschen nach oraler und rektaler Gabe von Azetylsalizylsäure. Bei Festsetzung des Blutsalizylsäurespiegels nach oraler Gabe als 100 % waren die entsprechenden Werte nach rektaler Gabe bei verschiedenen Suppositoriengrundmassen (Carbowachs, Aleum cacao und Glycinegelatine) deutlich unterschiedlich und betrugen in der Reihenfolge 93,1 %, 65,5% und 52,9 %. Andere Autoren (SAMELIUS und ASTRÖM 1958) ermittelten höhere Blutspiegel an Salizylsäurederivaten nach rektaler Gabe sowie bei bestimmten Suppositoriengrundmassen gegenüber gleich hohen oralen Gaben. Die Maximalwerte wurden bei ihren Versuchen nach 90 bis 150 Minuten erreicht. PÜTTER (1971) nimmt an, daß mit optimaler Formulierung des Präparates eine

Resorptionsquote von 70 bis 80 % bei Azetylsalizylsäure, rektal gegeben, erreicht werden kann.

ac) Percutane Aufnahme von Salizylsäureverbindungen

Die Salizylsäure ist in der Lage, die intakte und die pathologisch veränderte Haut zu durchdringen und in den Körperkreislauf zu gelangen. Die Menge Salizylsäure, die die Haut durchdringen kann, ist abhängig von:

1. Häufigkeit der Applikation,
2. Salizylsäurekonzentration in der Salbe,
3. Fläche der Auftragung.

Dazu kommen als weitere Faktoren der Effekt der Salizylsäure auf die Epidermis, der pathologische Zustand der Haut, der Grad der Hydratation des Stratum corneum und die benutzte Salbengrundmasse. Schäden an der Haut bewirken eine bessere Penetration der Salizylsäure durch die Haut. Bei schon vorliegendem pathologischem Zustand der Haut (zum Beispiel Psoriasis) ist die epidermale Barriere defekt (zum Beispiel 3 - 8fach erhöhter Wasserverlust), und ein schnelleres Eindringen der Salizylsäure in den Körper ist die Folge. Normales trockenes Stratum corneum wird dagegen schwerer penetriert als ein stark hydratisiertes Stratum corneum, wie es zum Beispiel nach Bädern oder unter Okklusivverbänden vorliegt (von WEISS und Mitarbeiter 1964).

Eine Untersuchung der percutanen Salizylsäureaufnahme bei Verwendung salizylsäurehaltiger Bäder wurde von SAREMBE und WORDIG (1965) durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte an Patienten mit unversehrter Haut, die in verschiedenen Gruppen ein bzw. zwei bzw. sechs Bäder erhielten, die unter anderem 15,0 g Salizylsäure enthielten, bei einer

Badedauer von jeweils 20 Minuten und 38 Grad C Wärme. In der ersten Gruppe mit nur einem Bad wurden 24 Stunden danach Serumspiegel von 2,56 mg% (Durchschnittswert) festgestellt. Bei der Gruppe, die täglich gebadet wurde, betrug die maximale Serumkonzentration durchschnittlich 3,81 mg% und wurde am dritten Tag erreicht.

Die Bedeutung der Größe der Hautfläche, die mit Salizylsäure behandelt wird, in Beziehung zur Resorption verdeutlicht ein Bericht von LINDSEY (1968), der über 2 Fälle von Pilzinfektion berichtet, die mit 20prozentiger Salizylsäure in "GRILLI-Lösung" behandelt wurden, wobei zweimal täglich 50 % der Körperoberfläche bestrichen wurden. Beide Fälle endeten tödlich, wobei jedoch keine Angaben über die Höhe der erreichten Serum-salizylsäurespiegel gemacht wurden.

ad) Diapacentare Zufuhr von Salizylsäurederivaten

Einen Sonderfall der Zufuhr von Salizylsäurederivaten in den Körper stellt der diapacentare Weg dar. Die Salizylsäure tritt über die Placentaschranke in den foetalen Kreislauf ein und erzeugt beim Foeten einen gleich hohen Serumspiegel wie bei der Mutter (PICKERING 1968, EARLE 1961).

ae) Parenterale Zufuhr

Auch die intravenöse Zufuhr von Salizylsäurederivaten in den Körper stellt einen Sonderfall dar, da sämtliche Resorptionswege umgangen werden und die gesamte zugeführte Menge direkt in den Kreislauf gelangt. Das weitere Schicksal der Salizylsäureverbindungen nach i.v.-Applikation wird daher in dem Kapitel "Verteilung im Körper" abgehandelt.

b) Blutspiegelverlauf und Verteilung im Körper

Das erste Erscheinen von Salizylsäurederivaten oder ihren Metaboliten im Blut nach oraler Gabe von 0,6 g Azetylsalizylsäure konnte von SOREN (1970) nach 3 bis spätestens 15 Minuten festgestellt werden mit einer Serumspiegelhöhe von 0,3 mg/Liter. Bei Azetylsalizylsäuregaben liegt 10 Minuten nach Einnahme von therapeutischen Dosen noch etwa die Hälfte der Menge in azetylierter Form vor, 20 Minuten danach liegt der Anteil noch bei 30 %. Verantwortlich für diesen Abfall der Azetylsalizylsäurekonzentration im Blut sind bestimmte Enzyme. VANDELLI und SCALTRITI (1943) hatten eine Azetylsalizylsäure-Esterase außer im Blut auch in verschiedenen Geweben gefunden, und SMITH und Mitarbeiter (1946) fanden im Gewebe eine Azetylsalizylsäurehydrolase. Die Enzymaktivität soll im Vollblut größer sein als im Serum (BASTIDE 1955). Aufgrund neuerer Untersuchungen nimmt DAVISON (zitiert bei PÜTTER und KALLER 1970) aber an, daß die hydrolytische Spaltung der Azetylsalizylsäure zu etwa 80 % in der Leber und Niere stattfindet, und auch nach Ansicht von ROWLAND und RIEGELMAN (1968) werden nur 20 % der Azetylsalizylsäure-Hydrolyse durch das Gesamtblut bedingt. Daher können auch, nach oraler Gabe, wegen des vorherigen Abbaues der Azetylsalizylsäure zu Salizylsäure bei der Leberpassage, nur ca. 70 bis 75 % der Menge als Azetylsalizylsäure im Kreislauf verfügbar sein, die nach i.v.-Gabe vorhanden sein würde (GIBALDI und FELDMAN 1969, ROWLAND, HARRIS und Mitarbeiter 1967).

Die azetylsalizylsäurespaltende Aktivität des Serums weist bedeutende Unterschiede zwischen einzelnen Personen auf, und es wurden bis zu zehnfach unterschiedliche Werte bei der Azetylsalizylsäure-Esteraseaktivität festgestellt, was auch die großen Unterschiede der Azetylsalizylsäurespiegel nach gleich großen Gaben bei Testpersonen erklärt (NN 1969).

Der Blutspiegelabfall der Azetylsalizylsäure ist sehr rasch und erfolgt mit einer Halbwertszeit von etwa 15 Minuten, daher ist der Spiegel nach 2 Stunden nur noch äußerst niedrig (NN 1969) (siehe auch Abb. 2). Der Abfall erfolgt nach einer Reaktion erster Ordnung (ROWLAND und RIEGELMAN 1968). Nach oraler Gabe von Azetylsalizylsäure-Formulierungen mit verzögerter Freisetzung ist der Serumspiegel anfangs niedriger, hält aber länger an (BELL 1966, CUMMINGS und MARTIN 1962). Da die Reaktion Azetylsalizylsäure $\longrightarrow$ Salizylsäure nach einer Reaktion erster Ordnung erfolgt, dürfte jedoch die Verfügbarkeit von Azetylsalizylsäure im Kreislauf kaum verändert sein gegenüber schnell resorbierten Präparaten (PÜTTER 1971).

Im therapeutischen Bereich wird der Serumsalizylsäure-Spitzen Spiegel etwa 2 bis 2 1/2 Stunden nach oraler Gabe gefunden, und es können noch nach über 8 bis 12 Stunden Salizylsäure oder ihre Metaboliten im Blut nachgewiesen werden (GODFREY 1969, BAYLES 1966).

Das Erreichen und die absolute Höhe des Plasmaspiegels sind von der Absorptionsgeschwindigkeit abhängig, und vielfach wird die Absorptionsfähigkeit der verschiedenen Salizylsäurederivate nach der Höhe der maximal erreichten Plasmaspiegel beurteilt.

CUMMINGS und MARTIN (1962) wiesen jedoch darauf hin, daß die relative Absorptionsgeschwindigkeit verschiedener Salizylsäurederivate nicht durch Vergleich der entsprechenden Plasmaspiegel beurteilt werden kann. Durch die Untersuchung der Plasmakonzentration und der Urin-Gesamtausscheidung bei 2 Gruppen von Versuchspersonen nach einzelnen, gleich großen Dosen verschieden schnell resorbierbarer Azetylsalizylsäure-Präparate stellten sie fest, daß trotz der verschieden spät erreichten Serumspiegel die 24-Stunden-Urinausscheidung beider Präparate gleich war. Sie folgerten, daß die Blutkonzentration einer Droge also nicht nur eine Funktion ihrer Aufnahmegeschwindigkeit, sondern auch ihrer Eliminationsgeschwindigkeit ist; das heißt, die vorhandene Menge im Blut ist gleich der aufgenommenen Menge minus der aus dem Blut schon wieder abgewanderten Menge. Daraus folgt auch, daß zur Beurteilung der Gesamtabsorption verschiedener Präparate mit Salizylsäurederivaten nicht nur der Plasmaspiegel, sondern die Messung der Gesamtausscheidung im Urin erforderlich ist.

BAUM (1970) stellte außerdem fest, daß zwischen dem Plasmaspiegel der Salizylsäurederivate und dem Körpergewicht statistisch ein signifikant unterschiedliches, umgekehrtes Verhältnis besteht: Bei höherem Körpergewicht werden bei gleichen Mengen von Salizylsäurederivaten signifikant niedrigere Plasmaspiegel gefunden.

Exogen (oral, percutan, rektal) zugeführte Azetylsalizylsäure liegt zunächst in großer Menge als Azetylsalizylsäure im Kreislauf vor und wird dann zu Salizylsäure abgebaut. Salizylsäure selbst und andere Salizylsäureverbindungen liegen im Kreislauf zunächst als Salizylsäure vor, nur Salizylamid

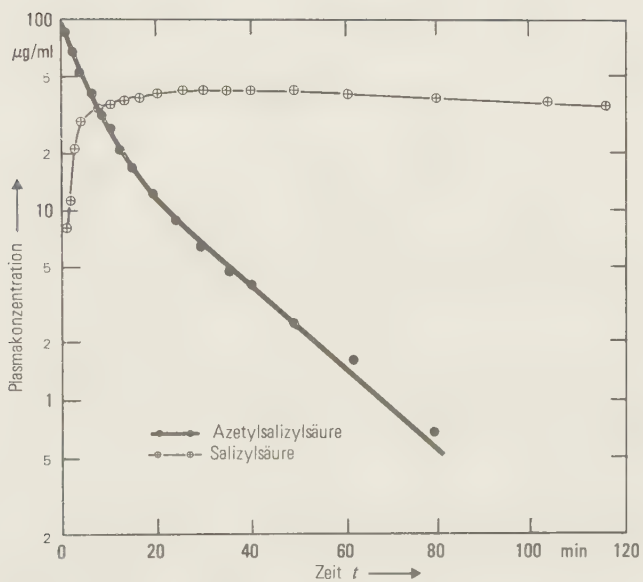


Abb. 5: Plasmakonzentration von Azetylsalizylsäure und Salizylsäure nach i.v.-Gaben von 650mg Azetylsalizylsäure (aus ROWLAND u. RIEGELMAN 1968)

wird im Körper als Salizylamid und nicht als Salizylsäure angetroffen.

Der Hauptunterschied zwischen Azetylsalizylsäure und Salizylsäure im Körper ist die metabolische Stabilität. Während die Azetylsalizylsäure durch die hohe Esteraseaktivität im Plasma, in Leber und Niere und den Geweben sehr schnell zu Salizylsäure abgebaut wird, steigt die Salizylsäurekonzentration nach therapeutischen Dosen über einen Zeitraum bis zu 2 1/2 Stunden an, bleibt einige Zeit fast konstant und wird dann relativ langsam abgebaut (SHOLKOFF 1967, PÜTTER 1971).

ROWLAND und RIEGELMAN (1968) geben an, daß nach i.v.-Gabe von geringen Mengen Azetylsalizylsäure die initiale Verteilungsphase und die Eliminationsphase äußerst kurz sind und mittlere Halbwertszeiten von 2,8 bzw. 15 Minuten haben. Das Verteilungsgewicht nach intravenösen Gaben von Azetylsalizylsäure wird jedoch erst nach 20 Minuten erreicht. 1 Stunde nach der intravenösen Dosis findet sich kaum noch Azetylsalizylsäure im Körper (vergleiche auch Abb. 5).

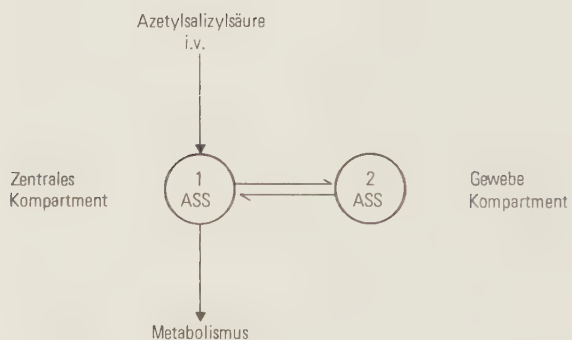
Nach Salizylsäure, intravenös verabreicht, ist die Verteilungs-Halbwertszeit mit 3,8 Minuten gleich der von Azetylsalizylsäure i.v., dagegen ist die "Disposition-Halbwertszeit" viel länger (ROWLAND und RIEGELMAN 1968).

SOREN (1970) untersuchte das Zeitintervall zwischen oraler Zufuhr von Azetylsalizylsäure bei Patienten mit verschiedenen Gelenkserkrankungen bis zum ersten Erscheinen der Salizylsäure in der Gelenkflüssigkeit und fand eine ziemlich schnelle Diffusion vom Blut in die Kniegelenksflüssigkeit mit Werten von 11 bis 36 Minuten, wobei er eine Kon-

zentration von 0,3 mg/Liter als unterste Grenze festsetzte. Bei Erkrankungen mit hyperämischer oder ödematöser Gelenkshöhle war die Diffusion schneller als beim Vorliegen schwerer Gelenkshöhlen und ähnlicher Veränderungen. Spitzenwerte in der Gelenksflüssigkeit wurden nach 120 bis 175 Minuten erreicht, mit starken Schwankungen je nach Krankheitsbild, und die Dauer des Spitzenwertes betrug 5 bis 30 Minuten, wobei ein Abfall der Konzentration um 0,4 mg/Liter als Beendigung des Spitzenwertes angesehen wurde.

Der initiale Anteil der Azetylsalicylsäure an der Gesamtmenge der Salicylsäureverbindungen im Blut lag bei den verschiedenen Patientengruppen im Mittel bei 72 %, 49 % und 42 % und zeigte eine deutliche Abhängigkeit von dem zeitlichen Erreichen der Maximalspiegel sowie dem frühesten Auftreten im Kreislauf.

Der Abfall des Azetylsalicylsäurespiegels erfolgte nach 55 Minuten auf 3 bis 7 %, und nach 75 Minuten war keine Azetylsalicylsäure im Blut mehr nachweisbar. In der Gelenksflüssigkeit war der Azetylsalicylsäure-Anteil an der Gesamtsubstratmenge 49 % bzw. 44 %. Der Abfall erfolgte langsamer als im Blut: nach 120 bis 145 Minuten waren noch bis 3 % Azetylsalicylsäure nachweisbar. Die langsamere Ent-Azetylierung in der Gelenksflüssigkeit beruht auf deren geringerer Enzymaktivität (SOREN 1970). Auch SHOLKOFF (1967) kam, mit Hilfe spezieller Gas-Flüssigkeitschromatographie-Untersuchungen zur direkten Messung kleinerer Mengen Azetylsalicylsäure bei gleichzeitiger Anwesenheit großer Mengen Salicylsäure in der Gelenksflüssigkeit, zu ähnlichen Ergebnissen wie SOREN.



ASS = Azetylsalizylsäure

Abb. 6: Schematisches Diagramm der Verteilung und des Metabolismus von Azetylsalizylsäure nach i.v. - Gabe. (aus ROWLAND u. RIEGELMAN 1968)

Die maximale Azetylsalizylsäurekonzentration in der Synovialflüssigkeit ist nur halb so groß wie im Plasma, und gegenüber dem schnell ansteigenden und abfallenden Gipfel im Plasma mit einem Spitzenwert nach 20 Minuten liegt der Spitzenwert in der Synovialflüssigkeit bei etwa 45 Minuten, hat eine etwa doppelt so große Halbwertszeit wie im Plasma und bleibt daher länger und höher bestehen (SHOLKOFF 1967) (siehe auch Abb. 12, Seite 75).

Bei der Ermittlung der Verteilungskinetik der Salizylsäurederivate gehen die meisten Autoren von einem offenen 2-Compartment-Modell aus, mit einem zentralen Compartment = Leber, Niere, Blut und einem Gewebe-Compartment (z.B. ROWLAND und RIEGELMAN 1968). Andere Autoren benutzen ein offenes 3-Compartment-Modell (hepatoportale Compartment, Plasma-Compartment und übriger Verteilungsraum) (GIBALDI und FELDMAN 1969) (siehe auch Abb. 6 und 7).

Der gesamte Verteilungsraum wird je nach Methode mit 11 bzw. 21 Litern angegeben (GIBALDI und FELDMAN 1969, CUMMINGS und Mitarbeiter 1964). Die Geschwindigkeitskonstanten, die teilweise schon berechnet sind, besagen, daß sich Azetylsalizylsäure wenig auf die Gewebe verteilt. Der Verteilungsraum für Salizylsäure ist noch kleiner (PÜTTER und KALLER 1970). Metabolismus und Elimination finden nur im zentralen Compartment statt (ROWLAND und RIEGELMAN 1968).

Azetylsalizylsäure und Salizylsäure konnten bisher in Leber, Muskel, Sehnen, Hirn, Synovialflüssigkeit, Lunge und Niere nachgewiesen werden (SHOLKOFF und Mitarbeiter 1967, ROSENTHAL und Mitarbeiter 1964, ARATA und Mitarbeiter 1970, BOUCHERLE und Mitarbeiter 1960).

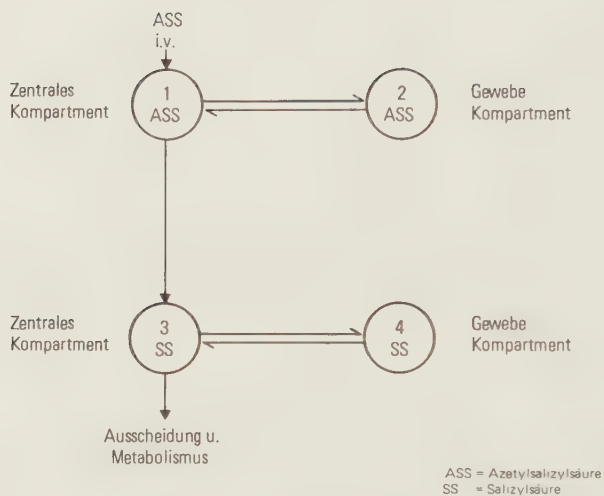


Abb.7 : Schematisches Diagramm der Verteilung und Elimination von Azetylsalizylsäure und Salizylsäure nach i.v. – Gaben von Azetylsalizylsäure (aus ROWLAND u. RIEGELMAN 1968)

Der Liquorspiegel soll zwischen 10 und 25 % des Blutspiegels liegen (NN 1957).

Eine weitere Körperflüssigkeit, in der unter Umständen Salizylsäure oder ihre Metaboliten gefunden werden können, ist die Milch. In der Frauenmilch konnten Salizylsäurederivate nachgewiesen werden (REUSSE 1961) (zitiert bei PÜTTER 1971) und zwar sowohl nach Azetylsalizylsäure- als auch nach Salizylsäuretherapie, wenn auch nur in sehr geringen Mengen. PÜTTER (1971) nimmt an, daß es sich hierbei nur um einen Verteilungsmechanismus, nicht um eine Ausscheidung handelt.

Der Durchtritt von Salizylsäure und ihren Derivaten durch die Placentaschranke in den foetalen Kreislauf ist ebenfalls bekannt und wurde bei Neugeborenen von Müttern, die vor der Geburt Salizylpräparate eingenommen hatten, gefunden (PALMISANO 1969, EARLE 1961).

c) Eiweißbindung

Die Salizylsäurederivate sind in vivo an Serumproteine gebunden und zwar an die Albuminfraktion. REYNOLDS und CLUFF (1960) untersuchten die "Salizyl-Eiweißbindung" in normalem Humanserum und fanden, daß bei Serumsalizylsäurespiegeln von 200 mg/Liter (20 mg%) weniger als ein Viertel der Gesamtmenge gebunden ist und bei Serumsalizylsäurespiegeln von 500 mg/Liter (50 mg%) etwa die Hälfte gebunden vorliegt. Eine pH-Wert-Abhängigkeit bezüglich der Salizylsäure-Proteinbindung konnte nicht beobachtet werden; zwischen pH 7,4 und pH 8,1 wurde keine Änderung in der Bindungskapazität festgestellt. Die Autoren fanden, daß die relative Menge der gebundenen Salizylsäure prozentual mit

wachsendem Serumspiegel abnimmt. Bei Hypoalbuminämie ist die Salizylsäure-Proteinbindung vermindert. Auch bei manchen Erkrankungen - zum Beispiel Asthma oder rheumatischem Fieber oder auch bei der Azetylsalizylsäureüberempfindlichkeit - kommt es zu einer Abnahme der Salizylsäure-Proteinbindung im Serum. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch BAYLES (1966).

COTTY und Mitarbeiter (1965) stellten fest, daß die Salizylsäure stärker an Eiweiß gebunden ist als die Azetylsalizylsäure. Eine Untersuchung der Bindung zwischen Protein und Salizylsäurederivaten im Blut und in der Gelenksflüssigkeit durch SOREN (1970) ergab, daß die Eiweißbindung in der Gelenksflüssigkeit niedriger liegt als im Blut, und zwar waren die Werte bei zwei Patientengruppen mit verschiedenen rheumatischen Erkrankungen einmal 47 bis 55 % gebundene Salizylsäure im Blut gegenüber 35 bis 40 % Bindung in der Gelenksflüssigkeit. Bei einer anderen Patientengruppe waren die Werte 68 bis 89 % Eiweißbindung im Blut und 50 bis 86 % in der Gelenksflüssigkeit.

Bei Kindern stellten WHITTEN und Mitarbeiter (1961) fest, daß auch hier eine Steigerung der prozentualen, an Plasmaprotein gebundenen Salizylsäurederivate bei abnehmendem Plasma-Gesamtgehalt vorliegt. Die Menge, die an Plasmaprotein gebunden werden kann, ist begrenzt: Bei niedrigem Plasmaspiegel, zum Beispiel 20 mg%, ist die größte Menge der vorliegenden Salizylsäure gebunden, dagegen ist sie bei hohem Spiegel, zum Beispiel 70 mg%, zu mehr als 60 bis 70 % ungebunden.

Die Bindung von freier Salizylsäure an Plasma-protein kann auch zur Verdrängung anderer Substanzen aus ihrer Proteinbindung führen (ALTER und Mitarbeiter 1969).

d) Stoffwechsel

da) Halbwertszeit

Definitionsgemäß ist die Halbwertszeit der Zeitraum, der vergeht, bis die Konzentration auf den halben Wert gesunken ist. Die verschiedenen Untersuchungen ergaben, daß die Halbwertszeit der einzelnen Salizylsäurederivate sehr stark schwankt, außerdem wurde eine deutliche Dosisabhängigkeit festgestellt (LEVY 1965, DONE 1960, LEVY 1967).

Für die Azetylsalizylsäure liegen die Werte zwischen 13 und 15 Minuten beim Plasmaspiegel. In anderen Körperflüssigkeiten mit geringerer Azetylesteraseaktivität bzw. Azetylsalizylsäurehydrolaseaktivität sind die Werte etwas höher. SHOLKOFF und Mitarbeiter (1967) geben für die Synovialflüssigkeit als Mittelwert 131 Minuten, für Plasma 65 Minuten und für Vollblut 32 Minuten an.

Da alle Salizylsäurederivate, ausgenommen Salizylamid, nach der Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt im Kreislauf als Salizylsäure vorliegen und die Azetylsalizylsäure ebenfalls sehr schnell zu Salizylsäure hydrolysiert wird, ist vor allem die Halbwertszeit von Salizylsäure im Blut von besonderer Bedeutung. CUMMINGS, MARTIN und RENTON (1966) geben die normale Halbwertszeit der Salizylsäurederivate mit 7,5 Stunden an (bei therapeutischen Dosen). Dieser Wert kann sich bis zu 12 Stunden verlängern, wenn die Resorption noch andauert, das heißt, die Halbwertszeit ist bei fortdauernder

Absorption von Salizylsäurederivaten aus dem Darm relativ verlängert, was bei der Beurteilung einzelner Fälle beachtet werden muß. Die Dosisabhängigkeit der Halbwertszeit bei Salizylsäurederivaten untersuchte LEVY (1967) und gibt folgende Werte an:

bei 0,25 g - Dosen	2,4 Std.
bei 1,3 g - Dosen	6,1 Std.
bei 10 bis 20 g - Dosen	19,0 Std.

Ähnliche Werte sind bei NN (1969) angegeben.

Diese Werte sind Mittelwerte und geben nur eine allgemeine Richtgröße an. MATTILA und TAKKI (1969) untersuchten an mehreren Personen die Halbwertszeit nach Gaben von 2,0 g Azetylsalizylsäure und stellten eine äußerst große individuelle Schwankungsbreite fest. Der Gesamtbereich der Halbwertszeiten lag zwischen 1,3 und 16,5 Stunden, der daraus berechnete Mittelwert ergab 7,5 Stunden $\pm$ 1,2 Stunden.

Auch CUMMINGS und MARTIN (1962) zeigten, daß beim Übergang von niedrigen zu hohen Plasmasalizylsäurekonzentrationen ein Sprung in der Halbwertszeit besteht. Diesen Wechsel in der Größe der Halbwertszeit zwischen niedrigen und hohen Plasmakonzentrationen erklären die Autoren mit einem Wechsel in der Kinetik des Ausscheidungsprozesses bzw. des Salizylsäuremetabolismus. Der Sprung in der Metabolitenbildung liegt bei Azetylsalizylsäure zwischen Dosen von 0,32 g und 0,64 g. Diese Dosishöhe kann schwanken und ist abhängig von der Absorptionsgeschwindigkeit der verschiedenen Präparate. Da zum Beispiel eine bestimmte Einzeldosis eines protrahiert absorbierten Azetylsalizylsäurepräparates nur eine Serumkonzentration von z.B. 3,5 mg% bedingt, die unter der kritischen Schwelle liegt, kommt es nach derselben Dosis reiner Azetyl-

salizylsäure mit einer Plasmakonzentration von z.B. 5 mg% durch Überschreitung des Schwellenwertes zu einer niedrigeren Ausscheidungsrate und damit zu einer längeren Halbwertszeit.

Von großer Wichtigkeit ist die Kenntnis der Halbwertszeit auch bei Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten. Meist kann bei akuten Vergiftungen die eingenommene Menge nicht annähernd genau angegeben werden, und die Messung des Plasmaspiegels ist wegen der Diskrepanz zwischen diesem und der Schwere der Vergiftungssymptome oft von sehr zweifelhaftem Wert. DONE (1960) untersuchte daher, ob sich in einer bestimmten Zeit die Plasmakonzentration in vorausschaubarer Weise vermindern würde, um Vergiftungsfälle besser beurteilen zu können und um den variablen Wert "Zeit seit Einnahme" einigermaßen auszuschließen. Seine Untersuchungen an Patienten mit Messungen der Serum-Salizylsäurespiegel nach Intoxikationen mit Salizylsäurederivaten zeigten, daß die Eliminationsgeschwindigkeit der Salizylsäureverbindungen durch Berechnung der Halbwertszeit der zirkulierenden Menge dargestellt werden kann. Bei 17 Patienten lag die Halbwertszeit zwischen 15 und 29 Stunden mit einem Mittelwert von 20 Stunden. DONE berechnete die Halbwertszeit als Zeitraum, der benötigt wird, um von Logarithmus S nach $\log S/2$ zu kommen. Die Halbwertszeit ist dann:

$$T_1 - T_2 = \log S - \log S/2 : b$$

$$\log S/2 = \log S - \log 2$$

$$\rightarrow \text{Halbwertszeit} = \log 2/b$$

In diesen Formeln ist S = Gesamtserumspiegel an Salizylsäurederivaten, T = Zeit, b = Neigungswinkel der abfallenden Kurve. Der Autor weist jedoch darauf

hin, daß das Verschwinden von Salizylsäure und ihren Metaboliten aus dem Kreislauf nur in der postabsorptiven Phase in dieser Weise berechnet werden kann.

db) S₀-Wert

Die relativ konstante Halbwertszeit bei sehr hohem Serumsalizylsäurespiegel veranlaßte DONE (1960) weiterhin, aus den momentanen Serumsiegeln mit Hilfe der Halbwertszeit den Serumsiegel der Nullzeit zu bestimmen. Dieser Serumsiegel zur Nullzeit ist der Spitzenwert zur Zeit der Drogenaufnahme.

Genauerer über Berechnung und Definition des Serumsiegels an Salizylsäure zur Nullzeit siehe Seite 110 ff.

dc) Der "Salizylatraum"

Da der momentan vorliegende Serumsiegel der Salizylsäurederivate besonders bei Intoxikationen kein Index für die Schwere der Vergiftung ist, bzw. bei größeren eingenommenen Mengen keine Rückschlüsse auf die Drogenmenge zuläßt, suchten CUMMING und Mitarbeiter (1964) andere Indices: das "total absorbierte Salizylat" und das "zirkulierende Salizylat".

Das "zirkulierende Salizylat" definierten sie als Serumkonzentration der Salizylsäurederivate, multipliziert mit dem "Salizylatraum". Der Salizylatraum ist dabei der Raum in Litern, in dem sich die im Körper vorhandenen Mengen Salizylsäurederivate nach gleichmäßiger Verteilung vor ihrem Abbau ausgebreitet haben, und beträgt nach Berechnung dieser Autorenen 0,22 Liter $\pm$ 0,023 Liter pro kg Körpergewicht bzw. 15 Liter bei einem normalen Erwachsenen.

Der "Salizylatraum" ist bei jeder Person unterschiedlich, hat jedoch einen Aussagewert zum Beispiel für den Grad der Vergiftung anhand des errechenbaren retrospektiven Serumgehaltes an Salizylsäurederivaten. Aus dem Salizylatraum läßt sich der S_0 -Wert im Sinne von DONE berechnen: S_0 = gesamtabsorbierte Menge des Salizylates : durch Salizylatraum.

Andere Autoren geben den Verteilungsraum für Salizylsäurederivate mit 11 bis 21 Litern an (GIBALDI und FELDMAN 1969).

dd) Metabolismus und Eliminationskinetik

Der Metabolismus der Salizylsäurederivate umfaßt die Biotransformation der in den Körper gelangten Salizylsäureverbindungen. Unter Elimination versteht man sämtliche Vorgänge, die zum Unwirksamwerden eines Pharmakon beitragen: das sind Ausscheidung durch verschiedene Organe und auch chemische Umwandlung des Moleküls. Es lassen sich einige prinzipielle Wege des Abbaues von Pharmaka angeben. Für die Salizylsäurederivate kommen in der Hauptsache die Hydrolyse sowie die Kopplung an Säuren - das heißt zum Beispiel Paarung mit Glukuronsäure und ähnliche Wege - in Frage. Die Ausscheidung von Pharmaka kann auf verschiedenen Wegen vonstatten gehen: Im Urin und in den Faeces erscheinen im allgemeinen die Hauptmengen der ursprünglichen Substanz oder deren Abbauprodukte. Dagegen kommt der Ausscheidung mit dem Schweiß, dem Speichel und der Milch keine quantitative Bedeutung zu. Manche Pharmaka werden am Orte ihrer Ausscheidung konzentriert und können dadurch lokaltoxische Konzentrationen erreichen.

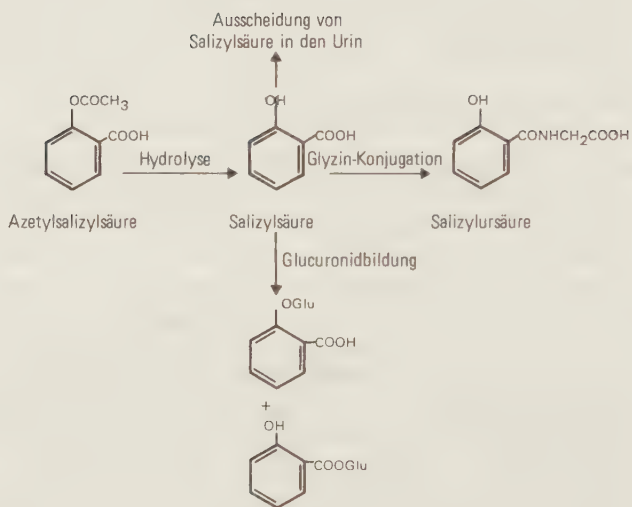


Abb. 8: Schematische Darstellung der Bildung und Ausscheidung der Salizylsäure aus dem Körper (aus N.N. 1969)
nach Gabe von Salizylsäurederivaten, hier als Beispiel Azetylsalizylsäure

Es werden in der Hauptsache 3 Metaboliten beim Abbau der Salizylsäure unterschieden:

1. Die Salizylursäure als Konjugat mit Glycin
2. Das Äther- oder Phenolglucuronid
3. Das Ester- oder Acylglucuronid.

(Siehe auch
Tafel I)

Außerdem wird ein kleinerer Teil zu Gentisinsäure und Spuren von Di- oder Trihydroxibenzoesäure oxydiert.

Da die Azetylsalizylsäure zu Salizylsäure hydrolysiert wird, trifft für sie derselbe Metabolismus zu wie für die Salizylsäure (siehe Abb. 8).

Bei der Azetylsalizylsäure erreichen nur etwa 70 % unverändert den peripheren Kreislauf, da durch die Darmesteraseaktivität und Leberpassage schon ein gewisser Prozentsatz zu Salizylsäure hydrolysiert worden ist. Da die Gesamtkörper-Clearance von Azetylsalizylsäure nach Untersuchungen von ROWLAND und RIEGELMAN (1968) bei 660 ml/min. liegt, läßt sich daraus errechnen, daß das Gesamtblut nur etwa 20 % der Hydrolyse übernimmt. ROWLAND und RIEGELMAN haben für die Verteilung und den Metabolismus der Azetylsalizylsäure und Salizylsäure ein vereinfachtes Modell entworfen. Die Autoren stellten fest, wie oben schon erwähnt, daß für den Salizylsäuremetabolismus und die Verteilung ein zweiräumiges offenes System angenommen werden kann (zentraler Raum und Geweberaum), wobei der Metabolismus und die Ausscheidung nur im zentralen Raum stattfinden (Leber, Niere und Blut).

Die Werte der Metabolismus- und Ausscheidungs-Ratenkonstanten liegen bei Azetylsalizylsäure 15mal höher als bei Salizylsäure (ROWLAND und RIEGELMAN 1968). (Siehe auch Abb. 6 und 7)

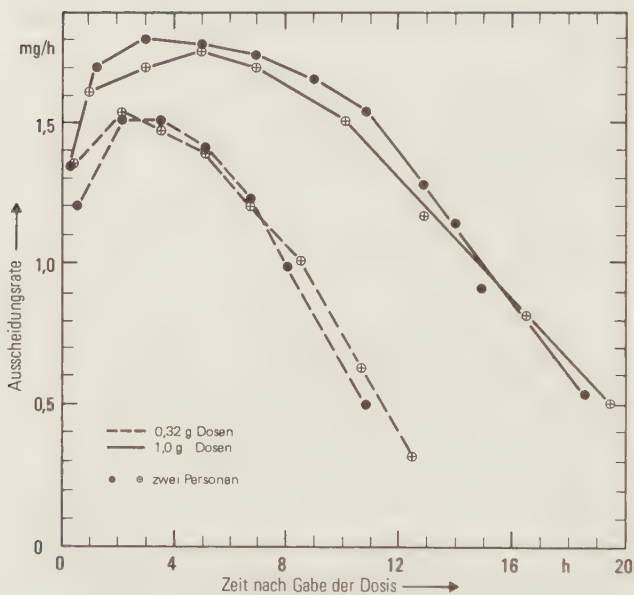


Abb. 9: Gesamtausscheidungsrate von zwei Personen nach 0,32g und 1,0g Azetylsalizylsäure nach BEDFORD, CUMMINGS und MARTIN 1965

In Modell Abb. 6 wird nur ein einziger Ausscheidungsweg für Azetylsalizylsäure angenommen, wobei die Ausscheidungskonstante gleich den Ratenkonstanten der Umwandlung von Azetylsalizylsäure zu Salizylsäure sein soll. Aber auch die Ausscheidung über die Nieren in unveränderter Form und über die Umwandlung in weitere, unbedeutende Metaboliten ist möglich, macht jedoch nur 1,5 % aus und kann daher vernachlässigt werden. Das Modell in Abb. 7 zeigt nach den experimentellen Untersuchungen wirklich die Kinetik der Verteilung, des Metabolismus und der Ausscheidung von Azetylsalizylsäure und Salizylsäure.

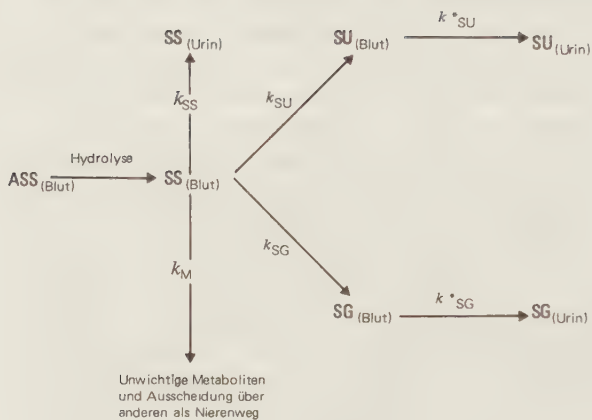
Im therapeutischen Bereich ist die prozentuale Verteilung der Hauptmetaboliten Salizylursäure zu Phenol- und Esterglukuronid zu unverändert ausgeschiedenen Salizylsäure = 80 : (10 bis 20) : (2 bis 5). Untersuchungen haben jedoch ergeben, daß sich mit unterschiedlicher Dosierung bzw. mit unterschiedlichem Plasmagehalt an Salizylsäurederivaten auch die Metabolitenbildung ändert. Diese Änderung hat gleichzeitig einen Einfluß auf die Ausscheidungsgeschwindigkeit. BEDFORD, CUMMINGS und MARTIN (1965) untersuchten die Eliminationskinetik der Salizylsäurederivate im therapeutischen Dosisbereich bis 0,96 g Azetylsalizylsäure. Bemerkenswert an ihren Ergebnissen war, daß nach niedrigen Dosen (0,16, 0,24 und 0,32 g Azetylsalizylsäure) die ausgeschiedenen Mengen Gesamtsalizylsäure und Metaboliten proportional der gegebenen Dosen waren. Dagegen war nach höheren Dosen (0,64 und 0,96 g Azetylsalizylsäure) eine Abweichung zu verzeichnen, und die Gesamt-Ausscheidungsrate verlief nicht mehr proportional der steigenden Dosis (siehe auch Abb. 9). Auch bei

einer Untersuchung, die gleichzeitig das Körpergewicht der Versuchspersonen mit berücksichtigte und in der die Azetylsalizylsäure in mg pro kg Körpergewicht verabreicht wurde, konnten die Autoren die gleichen Ergebnisse erzielen: Mit steigender Dosis wurde ein prozentual abnehmender Anteil der Dosis pro Zeit ausgeschieden. Dabei bestand eine deutliche Abhängigkeit zur ausgeschiedenen Menge Salizylursäure, die nicht proportional zur Dosis anstieg, während die übrigen Salizylsäuremetaboliten scheinbar direkt proportional der Dosis in steigender Menge ausgeschieden wurden.

Die Autoren unterscheiden 3 Phasen des Salizylsäure-Metabolismus: Die initiale Ausscheidungsphase der Salizylsäurederivate und ihrer Metaboliten (bis zu 8 Stunden nach Einnahme); sie ist durch noch nicht abgeschlossene Drogenabsorption und schon beginnende Metabolitenbildung mit beeinflußt und kann zur Beurteilung des Ausscheidungsmechanismus nicht ohne weiteres herangezogen werden. Es folgt die intermediäre Periode, in welcher die Ausscheidungsrate der Salizylursäure im wesentlichen konstant ist, und wo eine graphische Darstellung der logarithmischen Ausscheidungsrate gegenüber der Zeit eine fast horizontale Linie darstellt. Am Ende dieser Periode kommt es dann zu einem abrupten Wechsel im Neigungswinkel der Ausscheidungskurve, und es folgt die Endperiode mit deutlich abfallendem Kurvenverlauf. Wenn der Gehalt des Körpers an Salizylsäurederivaten einen gewissen Spiegel erreicht oder übersteigt, besteht also anscheinend eine Begrenzung der Rate, in der die Salizylursäure im Urin erscheint (BEDFORD und Mitarbeiter 1965).

Die Elimination des Folgeproduktes der Azetylsalizylsäure, der Salizylsäure, erfolgt langsamer als die der ersteren und ist dosisabhängig. Bei niedrigen Plasmakonzentrationen, das heißt nach Dosen bis zu 0,3 g, erfolgt sie mit einer Halbwertszeit von 2 bis 3 Stunden, dagegen kann man nach mittleren und hohen Dosen keine konstante Halbwertszeit für die Plasmakonzentration angeben, da in diesem Bereich die Elimination nicht einer Kinetik erster Ordnung folgt (LEVY 1965, BEDFORD und Mitarbeiter 1965, NELSON und Mitarbeiter 1966). Die Gründe dafür liegen in der oben erklärten Änderung der Salizylursäure-Bildung, die sich einem maximalen Grenzwert nähert. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei relativ kleinen Plasmakonzentrationen an Salizylsäure die Elimination überwiegend durch Bildung von Salizylursäure erfolgt, die sofort ausgeschieden wird (LEVY 1965). Die dafür verantwortliche enzymatische Reaktion ist geschwindigkeitsbegrenzend (NELSON und Mitarbeiter 1966, DAVIDSON und Mitarbeiter 1969) und soll eine MICHAELIS-Konstante besitzen (LEVY 1965), die in der Größenordnung therapeutischer Konzentrationen liegt.

In einem mittleren Konzentrationsbereich erfolgt daher die Konjugation zu Salizylursäure nach einer "gebrochenen" Ordnung und nähert sich bei hohen Konzentrationen einer Kinetik nullter Ordnung. In diesem Bereich wird dann, unabhängig von der Plasmakonzentration, nur noch eine konstante Menge Salizylursäure pro Zeit gebildet. Der relative Anteil der Salizylursäure im Urin nimmt dann mit steigender Dosis ab und andere Eliminationswege, die nach der ersten Ordnung verlaufen - wie die direkte Ausscheidung von Salizylsäure und die Bildung der Glukuronide - treten in den Vordergrund.



$k_{SS}, k_M, k_{SU}, k_{SG}, k^*_{SU}, k^*_{SG}$ sind Bildungskonstanten

Abb. 10: Schema und kinetisches Modell der Elimination der Salizylsäurederivate u. ihrer Metaboliten nach LEVY 1965

Je höher die Dosierung und je höher der Plasmaspiegel an Salizylsäurederivaten ist, desto langsamer erfolgt die Ausscheidung, und es können daher Halbwertzeiten bis über 20 Stunden nach sehr hohen Dosen erreicht werden.

Die Dosis der Salizylsäurederivate bzw. der Plasmaspiegel an Salizylsäure, der für diese kritische Konzentration erforderlich ist, hängt auch von einer Anzahl individueller Faktoren ab, wie Körpergewicht, Bindungskapazität an Plasmaprotein, aber auch von der Absorptionsrate aus dem Gastro-Intestinaltrakt. Es kann z.B. bei gleichen Mengen Azetylsalizylsäure bei schneller Absorption der Serumspiegel den kritischen Wert übersteigen, bei langsamer Absorption dagegen unterhalb der kritischen Konzentration bleiben (CUMMINGS und MARTIN 1964).

BEDFORD, CUMMINGS und MARTIN (1965) fanden die kritische Menge Azetylsalizylsäure bei 0,43 g. Unterhalb dieser Grenze, das heißt, wenn alle Metaboliten nach kinetischen Prozessen erster Ordnung gebildet werden, ist die Eliminationshalbwertzeit konstant und ergibt Werte zwischen 2,5 und 4 Stunden.

Das kinetische Modell der Elimination der Salizylsäurederivate und ihrer Metaboliten von LEVY (1965) zeigt Abb. 10.

Im Gegensatz zu den Vorgängen im therapeutischen Bereich kann bei sehr hohen (toxischen) Dosen der Salizylursäure-Ausscheidungsprozeß vernachlässigt werden, bis der größte Teil der Droge ausgeschieden ist. Bei solchen sehr hohen Dosen erfolgt die Elimination hauptsächlich über den Mechanismus der unveränderten Salizylsäureausscheidung und der Salizylklukuronidbildung. LEVY gibt die Ratenkonstante bei

diesem Prozeß mit $0,032 \text{ Stunden}^{-1}$ (Mittelwert) an, was einer Halbwertszeit von 22 Stunden entspricht. Zusammenfassend sind die Beziehungen zwischen der Höhe der Dosis und der Halbwertszeit wie folgt:

1. Bei genügend kleiner Dosis und gesamter Elimination nach Kinetiken erster Ordnung beträgt die Halbwertszeit 2,9 Stunden.
2. Wenn die Dosis so groß ist, daß die Bildung von Salizylursäure bei der Elimination vernachlässigt werden kann, steigt die Halbwertszeit auf etwa 22 Stunden, und die Elimination scheint ein kinetischer Prozeß erster Ordnung zu sein, da außer in der präterminalen Phase der Prozeß nullter Ordnung vernachlässigt werden kann.
3. Bei Dosierungen im mittleren Bereich kann der kinetische Ausscheidungsprozeß nullter Ordnung eine wichtige Rolle in der Ausscheidung spielen; die Halbwertszeiten können zwischen den angegebenen Maximal- und Minimalwerten schwanken und kontinuierlich mit der Dosis ansteigen. In diesem Bereich folgt die Salizylsäure-Metaboliten-Ausscheidung nicht Kinetiken erster und auch nicht nullter Ordnung.

Nach CUMMINGS und Mitarbeitern (1962 und 1966) ist eine unveränderliche Abfallrate erster Ordnung nicht mit den Urinausscheidungsergebnissen oder mit den stark unterschiedlichen Halbwertszeiten in Einklang zu bringen. Bei ihren Untersuchungen zeigten die logarithmischen Kurven erst unterhalb eines Salizylsäurespiegels von $0,3 \text{ mmol}$ bzw. $4 \text{ mg\%}$ eine annähernd lineare Verlaufsform.

Nur wenn die Bildung der Salizylursäure durch Gaben von Paraamino-Benzoesäure ganz unterdrückt wird, geschieht die Salizylsäure-Metaboliten-Ausscheidung rein nach Prozessen erster Ordnung (SALASSA und Mitarbeiter 1948).

Eine geringe Menge der Salizylsäurederivate wird auch als Gentisinsäure ausgeschieden. BOREHAM und MARTIN (1969) untersuchten die Gentisinsäureausscheidung im Urin mit Dünnschichtchromatographie und Fluometrie. Der Gentisinsäureanteil bei der Ausscheidung soll nach BATTERMAN und SOMMER (1953), ARATA und MANGIOLA (1962) 4 bis 8 % der gegebenen Dosis der Salizylsäurederivate ausmachen. ALPEN, MANDEL und Mitarbeiter (1951) fanden bei Dosen von 1 g Azetylsalizylsäure etwa 1 % der Gesamtausscheidung als Gentisinsäure. BOREHAM und MARTIN kamen bei ihren Versuchspersonen zu folgenden Ergebnissen: Nach größeren Azetylsalizylsäuredosen (1,28 g) wurde eine größere Menge Gentisinsäure ausgeschieden als nach kleineren Dosen (0,32 g). Die Ausscheidungsmengen betrugen 1,1 % bei der größeren bzw. 0,6 % bei der kleineren Drogendosis. Die Menge der Gentisinsäure, die ausgeschieden wird, ist also dosisabhängig und gibt somit eine Erklärung für die hohen Werte, die von einzelnen Autoren berichtet wurden. Bei weiteren Studien mit 4 g Azetylsalizylsäure täglich wurde von den Autoren beobachtet, daß der Gentisinsäureanteil bei der Ausscheidung 1,3 bis 3,3 % der Dosis ausmachte.

e) Die Ausscheidung der Salizylsäurederivate

ea) Azetylsalizylsäure-Urinausscheidung

Die Azetylsalizylsäure ist nur in geringem Maße an das Plasmaprotein gebunden und steht damit in größeren Mengen zur Ausscheidung zur Verfügung. CUMMINGS und KING (1966) konnten durch Dünnschichtchromatographie die Azetylsalizylsäure von der Salizylsäure auf Kieselgel trennen und konnten im Urin die verschiedenen Abbauprodukte nachweisen: Glukuronide der Salizylsäure, Salizylursäure, Gentisinsäure, Azetylsalizylsäure, Salizylsäure.

Bei ihrem Test wurde festgestellt, daß auch ein geringer Teil der Azetylsalizylsäure unverändert im Urin ausgeschieden wird. 6 Personen bekamen jeweils 12 mg pro kg Körpergewicht Azetylsalizylsäure oral, danach konnte man bei 4 Personen in der ersten Eineinhalbstunden-Urinsammelprobe Azetylsalizylsäure nachweisen. Bei einer Person wurde noch in der Viereinhalbstunden-Sammelprobe Azetylsalizylsäure nachgewiesen. Der mittlere Ausscheidungsbetrag war 1,5 % der eingenommenen Gesamtmenge.

eb) Ausscheidung der Salizylsäure und ihrer Metaboliten

Die Salizylsäureverbindungen werden in der Hauptsache über den Urin ausgeschieden. Die Urinausscheidungsrate von freier Salizylsäure und deren Konjugaten wird von 4 verschiedenen Faktoren beeinflusst:

1. Glomeruläre Filtrationsrate
2. Rate der proximalen Tubulussekretion
3. Urinfließrate
4. Urin-pH-Wert

Nach PROWSE und Mitarbeitern (1970) sind die drei wichtigsten bestimmenden Faktoren für die Urinausscheidungsrate der Salizylsäure und ihrer Metaboliten: der Urin-pH-Wert, das Urinvolumen und der Serumspiegel der Salizylsäurederivate. Eine gesteigerte Diurese allein bringt keine Steigerung der Ausscheidung. Dagegen bringt eine Alkalisierung des Urins eine deutliche Steigerung der Ausscheidungsrate. BAYLES (1966) stellte eine Steigerung der mittleren "Salizylclearance" bei Änderung des Urin-pH-Wertes von 7,0 auf 8,0 um das Vierfache fest. Die Zugabe von Natriumbikarbonat, die nebenbei auch eine Verträglichkeitssteigerung zur Folge haben soll, beschleunigt die Ausscheidung ebenfalls auf dem Wege der Urinalkalisierung.

Unklar ist bisher die optimale Menge alkalischen Urins, um maximale Clearanceraten zu erzielen, sowie auch die Wechselbeziehung zwischen Urinvolumen und Clearancerate.

PROWSE und Mitarbeiter (1970) fanden bei ihren Untersuchungen bei behandelten Fällen eine "Salizylat-Clearance" von 11 mg/min (Mittelwert). Andere Literaturangaben sind:

13 mg/min (MORGAN und POLAK 1969)

10 mg/min (LAWSON und Mitarbeiter 1969)

Eine renale Clearance freier Salizylsäure von 10 bis 15 ml/min bei Urin-pH-Werten unter 7,0 und von 100 ml/min bei pH-Werten über 7,5 gibt CASLEY (1962) an.

Bei Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten und vorliegenden Urin-pH-Werten zwischen 5,4 und 6,9 liegt die Urin-Gesamtausscheidung der Salizylsäure und ihrer Metaboliten bei 0,3 bis 2,0 mg/min mit einem

Mittelwert von 0,6 mg/min (WHITTEN und Mitarbeiter 1961). Wurde der Urin alkalisiert auf pH 7,65 bis 8,10, steigerte sich die Salizylsäure-Metaboliten-Ausscheidung um das Fünffache, in einzelnen Fällen sogar auf das Zehnfache.

Die Ausscheidung der Salizylsäurederivate bzw. ihrer Metaboliten geschieht hauptsächlich durch folgende parallelverlaufende Vorgänge:

Renale Ausscheidung unveränderter Salizylsäure,
Bildung und Ausscheidung von Salizylursäure
durch Konjugation mit Glycin,
Bildung und Ausscheidung von Salizylester-
und Ätherglukuroniden durch Konjugation mit
Glukuronsäure.

(Siehe auch Abb. 10)

Etwa 95 % der Salizylsäureabbauprodukte erscheint als Verbindungen mit Salizylgruppen im Urin (ALPEN und Mitarbeiter 1951).

Die Gesamtausscheidungsraten-Konstanten liegen nach HOLLISTER und LEVY (1965) bei 0,198 bis $0,355 \text{ h}^{-1}$ bei therapeutischen Dosen.

eba) Die Ausscheidung der unveränderten Salizylsäure

Die Ausscheidung der unveränderten Salizylsäure ist ein Effekt von Glomerulumfiltration, aktiver Sekretion in die proximalen Tubulusschleifen und passiver Reabsorption in den distalen Tubulusschlingen (LEVY 1965). Wenn die passive Reabsorption die ersten beiden Prozesse übersteigt, kommt keine unveränderte Salizylsäure in den Urin. Die Reabsorption wird vom pH-Wert des Urins und von der Fließrate beeinflusst. Die treibende Kraft

für die Reabsorption ist der Konzentrationsunterschied zwischen intratubulärer Flüssigkeit und peritubulären Blutgefäßen. Bei steigendem pH-Wert fällt die Konzentration der nicht ionisierten Salizylsäure, die Reabsorption wird vermindert und die Ausscheidung steigt an. Da der hohe Urin-pH-Wert die Diffusion der nicht ionisierten Säure erleichtert, betrifft der Ausscheidungsanstieg in der Hauptsache die Fraktion der freien Salizylsäure (GHOSE und Mitarbeiter 1964, von WEISS und Mitarbeiter 1964).

Nach den Untersuchungen von SMITH (1960) erfolgt beim Anstieg des Urin-pH-Wertes von 5,0 auf 7,0 zunächst eine leichte Erhöhung der "Salizyl-clearance". Bei weiterem pH-Wert-Anstieg nimmt die Clearancerate schneller zu, beim pH-Wert von 7,8 ist sie zehnmal so hoch wie bei pH 6,0. Bei einem Anstieg von pH 5,2 auf pH 8,0 steigt die Ausscheidung der freien Salizylsäure von 10 auf 60 % der Gesamtausscheidungsmenge.

ebb) Die Ausscheidung der Salizylursäure

Die Ausscheidungsrate der Salizylursäure beträgt nach den Untersuchungen von CUMMINGS, MARTIN und RENTON (1966) 0,6 bis 0,92 mmol pro eineinhalb Stunden, ist dosisabhängig und nähert sich, wie oben schon erwähnt, einem oberen Grenzwert.

ebc) Die Gentisinsäureausscheidung

Die Gentisinsäureausscheidung bewegt sich, wie oben schon erwähnt, um Werte von 0,6 bis 1 bis 3 % der Gesamtausscheidungsmenge mit deutlicher Dosisabhängigkeit.

ebd) Ausscheidungsbeeinflussende Faktoren

Neben der pH-Wert-Änderung des Urins kann auch z.B. durch Mannitdiurese die "Salizylclearance" gesteigert werden. Nach GHOSE und Mitarbeitern (1964) kann man durch Kombination von alkalischem Urin und Mannitdiurese die Gesamtclearance der Salizylsäure und ihrer Metaboliten bis auf 200 ml/min und darüber steigern.

Bei Anwendung von Azetazolamid (Diamox) und Natriumbikarbonat soll der Urin ebenfalls fast maximal alkalisch bleiben und die Clearance der Salizylsäurederivate stark gesteigert werden. MORGAN und Mitarbeiter (1969) stellten bei ihren Untersuchungen jedoch fest, daß zwischen Azetazolamid und den Salizylsäurederivaten eine kompetitive Hemmung bei der tubulären Sekretion besteht, was zu einer Begrenzung der Effektivität dieser Behandlungsart führt.

Die Ausscheidung der Salizylsäurederivate und ihrer Metaboliten unterliegt auch einem Tagesrhythmus (NN 1967). Die Autoren führen dies darauf zurück, daß der Urin-pH-Wert und der Plasmahydrocortisionspiegel im Verlauf des Tages Veränderungen unterworfen sind, und weil von anderen Autoren gesteigerte Ausscheidungsraten der Salizylsäurederivate nach Corticosteroidgaben sowie Vergiftungserscheinungen nach Steroidentzug bei gleichbleibender Dosis an Salizylsäurederivaten gefunden worden sind. Die mittleren Ausscheidungswerte waren bei ihren Versuchen in den ersten 4 Stunden nach einer um 19 Uhr gegebenen Dosis eines Salizylsäurederivats höher als nach einer gleich hohen Dosis um 7 Uhr.

f) Abweichende Erscheinungen bei Kindern

Wiederholte Dosen von Salizylsäurederivaten in therapeutischer Höhe bedingen bei Kindern oft ein ständiges Ansteigen des Blutsalizylsäurespiegels (CRAIG und Mitarbeiter 1966). Bezüglich der Kumulationsgefahr der Salizylsäureverbindungen bei Kindern stellten ERGANIAN und Mitarbeiter (1947) fest, daß die Serumspiegel nach 4 Behandlungstagen bei gleichbleibender Dosierung im therapeutischen Bereich um etwa 50 % höher lagen als am Ende des ersten Tages, in manchen Fällen hatten sie sich sogar verdoppelt. Jedoch auch bei älteren Kindern mit guter Gesundheit neigen die Serumsalizylsäurespiegel bei konstanter Dosierung zum Anstieg.

Auch bei Kindern wird bei therapeutischen Dosen das meiste der Salizylsäurederivate und ihrer Metaboliten durch die Nieren ausgeschieden und zwar in konjugierter Form. Die Exkretion bei normalem pH-Wert ist ziemlich langsam, sie steigt aber bei alkalisiertem Urin an, und zwar betrifft es auch hier hauptsächlich die Fraktion der freien Salizylsäure. Bei kleinen Kindern ist die Konjugationsfähigkeit gering und die Nierenfunktion noch unreif, so daß die Salizylsäureverbindungen im Körper zur Retention neigen (CRAIG und Mitarbeiter 1966). Dazu kommt, daß sich bei kleinen Kindern bei höheren Serumspiegeln leichter eine Acidose entwickelt als bei älteren Kindern.

Die Halbwertszeit der Salizylsäurederivate bei Kindern mit Vergiftungen liegt im gleichen Bereich wie bei Erwachsenen. LEVY (1965) fand Werte zwischen 15 und 19 Stunden und berechnete einen Mittelwert von 20 Stunden.

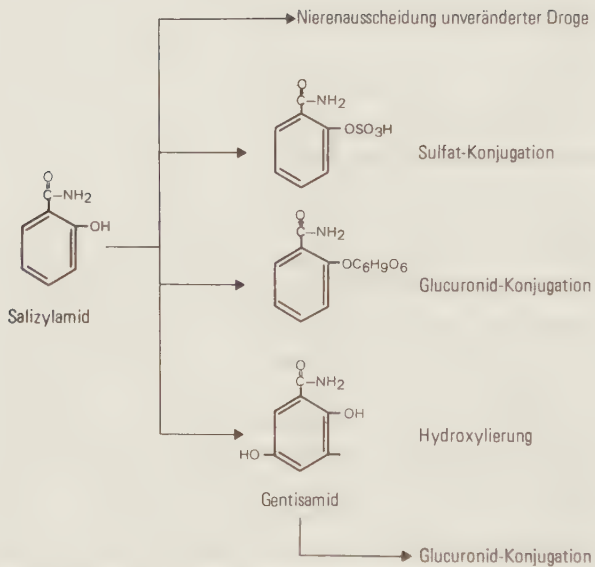


Abb. 11: Wege der Salizylamid-Ausscheidung beim Menschen
(nach LEVY und MAZUZAWA 1967)

Die Fraktion der Salizylursäure bei der Ausscheidung der Salizylsäuremetaboliten im therapeutischen Bereich soll bei Kindern einen Anteil von 55 bis 60 % ausmachen (SMITH 1960).

Nach der BRITISH NATIONAL FORMULARY von 1963 soll die TMD bei Kindern mit einem Jahr 0,36 bis 0,5 g betragen und nicht mehr als 60 mg pro Lebensjahr fünfmal täglich (CRAIG und Mitarbeiter 1966).

g) Salizylamid

Eine Sonderstellung unter den Salizylsäurederivaten nimmt das Salizylamid ein. Nach STEVENS (1965) wird das Salizylamid in der Hauptsache als Salizylamid im Urin ausgeschieden, und Salizylursäure wird nicht als Metabolit des Salizylamid gebildet.

LEVY und MATSUZAWA (1967) untersuchten die Pharmakokinetik der Salizylamidausscheidung beim Menschen. Danach wird das Salizylamid hauptsächlich durch Biotransformation als Glukuronid und Sulfat ausgeschieden (siehe Abb. 11). Die Abbildung verdeutlicht den Weg der Salizylamidausscheidung beim Menschen. Nach diesem Schema gibt es für Salizylamid folgende Ausscheidungsmetaboliten:

1. Äther, Glukuronid,
2. Ester-Sulfat,
3. möglicherweise renale Ausscheidung von unverändertem Salizylamid,
4. Gentisamid.

Die beiden Autoren fanden verschiedene Ausscheidungsmechanismen bei der Salizylamidexkretion: Die maximale Ausscheidungsrate von Salizylamid-Sulfat erreicht bei einer Dosis von 0,6 bis 1,0 g, oral in leicht absorbierbarer Form gegeben, einen oberen

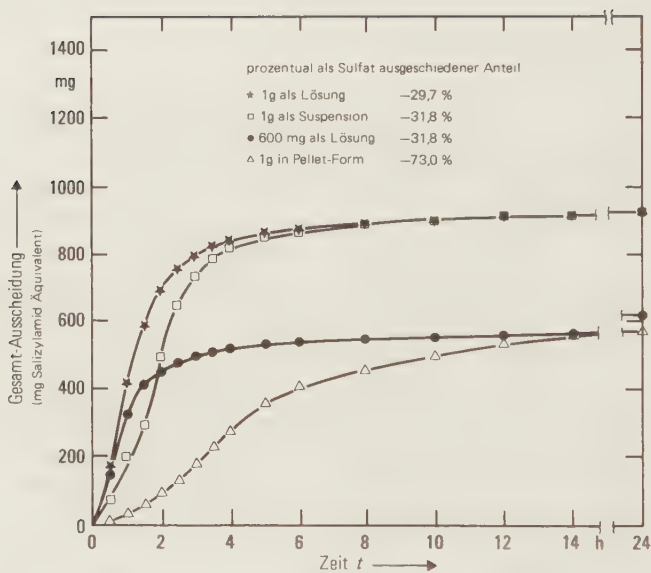


Abb.12: Einfluß der Dosierungsart auf die Gesamtausscheidung der Salizylamid-Metaboliten im Urin und auf die Bildung der Salizylamid-Sulfat-Fraktion
(nach LEVY und MAZUZAWA 1967)

Grenzwert. Der begrenzende Faktor soll nach LEVY und MATSUZAWA die Verfügbarkeit von Sulfat sein, da - wenn Salizylamid in langsam resorbierbarer Form gegeben wird - eine größere Menge als Salizylamid-Sulfat ausgeschieden wird als bei gleich großen Mengen einer schnell resorbierbaren Salizylamidformulation. Die als Salizylamid-Sulfat ausgeschiedene Fraktion sinkt deutlich mit steigender Dosis ab. Bei einer Dosissteigerung von 0,075 auf 2,0 g sinkt der Sulfatanteil von 55 % auf 28 %. Die begrenzende Kapazität eines der Salizylamidausscheidungsprozesse zeigt sich auch in der relativ langsameren Gesamtausscheidung der Droge bei höheren Dosen. Die Abhängigkeit der Salizylamid-Metaboliten-Bildung und -Ausscheidung von der Dosierung bzw. von der Dosierungsform zeigt Abb. 12.

Der zweite wichtige Hauptmetabolit ist das Salizylamid-Glukuronid. Bei den Untersuchungen von LEVY und MATSUZAWA (1967) nach Dosen bis 1 g Salizylamid erfolgte eine fast quantitative Rückgewinnung im Urin in Form der konjugierten Metaboliten. Das meiste der Dosis, das nicht als Salizylamid-Sulfat ausgeschieden wurde, erschien als Salizylamidglukuronid. Die Salizylamidglukuronidfraktion steigt ohne Anzeichen eines oberen Grenzwertes an.

Die Art der Tablettenverarbeitung spielt bei der Salizylamidabsorption eine große Rolle. Die Absorption von Kompressen war in der Untersuchung von LEVY und MATSUZAWA (1967) so langsam, daß sie sehr unvollständig war. Als Ursache nahmen die Autoren die reduzierte Oberfläche und die geringe Löslichkeit von Salizylamid an.

Bei dieser langsamen und unvollständigen Resorption entfielen 73 % der ausgeschiedenen Salizylamidmetaboliten auf die Salizylamid-Sulfat-Fraktion, während die Salizylamid-Sulfat-Ausscheidung nach einer gleich großen, gut absorbierbaren Lösung nur etwa 32 % ausmachte.

Das Gentisamid-Glukuronid ist ein untergeordneter Metabolit, der erst in signifikanter Menge erscheint, wenn die Salizylamid-Sulfat-Bildung durch die begrenzende Kapazität dieses Prozesses eingeschränkt wird.

Die Autoren nehmen aufgrund ihrer Untersuchungen an, daß das Salizylamid im Urin nur als Konjugat (Glukuronid bzw. Sulfat) ausgeschieden wird, sowie in kleiner Menge als Gentisamid-Glukuronid. Bei der Spektrophotometrie konnte kein freies Salizylamid nachgewiesen werden.

Auch freie und konjugierte Gentisinsäure sowie freies Gentisamid oder Salizylursäure waren nicht nachweisbar. Die ausgeschiedene Tentisamid-Glukuronid-Fraktion war immer klein und wechselte mit der Dosis und der Dosierungsform; Kleine, schnell resorbierbare und große, langsam resorbierbare Dosen brachten weniger als 4 % Gentisamid-Glukuronid, während bei großen, schnell resorbierbaren Dosen bis zu 10 % dieses Metaboliten im Urin erschienen.

Salizylamidgaben führen beim Menschen zur Abnahme des Serumsulfatspiegels. Azetylsalizylsäure und Salizylsäure zeigen diese Wirkung nicht.

V. Gehalt an Salizylsäurederivaten im Körper
=====

im therapeutischen Bereich

=====

Salizylsäureverbindungen können im Körper nur nach exogener Zufuhr nachgewiesen werden. Die am häufigsten zugeführten Präparate sind Azetylsalizylsäure und Natriumsalizylat, wobei der Zufuhrweg meist oral ist, aber auch die rektale oder parenterale Zufuhr sind gebräuchlich. Weitere enteral oder parenteral zugeführte Salizylsäureverbindungen sind Aluminium-Azetylsalizylsäure, Calcium-Azetylsalizylsäure, Salizylamid und Cholin-Salizylat. Die reine Salizylsäure und auch Salizylsäure-Methylester werden wegen ihrer stark lokal reizenden Wirkung therapeutisch nur äußerlich angewendet. Azetylsalizylsäure, Natrium-Salizylat und Salizylamid werden in ziemlich gleich hohen Dosen zugeführt.

Die maximale Dosierung von Azetylsalizylsäure beträgt 8 bis 10 g per os pro Tag, in mehrere Gaben aufgeteilt. Die normale Dosierung liegt bei 3 bis 5 x täglich 0,5 bis 1,0 g, die EMD wird mit 1,0 g und die mittlere TMD mit 6,0 g angegeben (KUSCHINSKY 1966).

In seiner Eigenschaft als Thrombocytenaggregationshemmer und Antiphlogistikum beträgt die Dosierung von Azetylsalizylsäure 3 x 0,5 g täglich (SCHARRER 1970).

Bei der äußeren Anwendung von Salizylsäure handelt es sich meistens um 2- bis 10prozentige Lösungen oder Salben. Bei Anwendung auf kleinen Hautbezirken, zum Beispiel für Hühneraugen, werden 10prozentige Zubereitungen angewandt, für größere Hautflächen dagegen nur 2- bis maximal 5prozentige. Salizyl-

säuremethylester wird bei der äußerlichen Anwendung meist 10- bis 20- bis 30prozentig verdünnt, wobei die Größe der zu behandelnden Hautflächen ausschlaggebend für den Grad der Verdünnung ist.

Bezüglich des Gehaltes an Salizylsäurederivaten im Körper bei therapeutischen Dosen sind grundsätzlich zwei Kriterien zu berücksichtigen:

1. Der durch eine Gabe eines Salizylsäurederivates hervorgerufene maximale Serumwert dieser Droge führt aufgrund der unterschiedlichen Absorptionsgeschwindigkeiten bei verschiedenen Präparaten zu unterschiedlichen Werten.
2. Die absolut resorbierten Mengen sind bei den meisten Salizylsäurederivaten fast immer gleich, wie die Urinausscheidungsmessungen ergeben haben. CUMMINGS und MARTIN (1962) hatten bei der Untersuchung verschiedener Aspirin-Präparate festgestellt, daß diese aufgrund ihrer unterschiedlichen Absorptionsgeschwindigkeiten verschieden hohe Serummaximalwerte zu verschiedenen Zeiten aufwiesen, jedoch die absoluten Urinausscheidungsmengen der Präparate gleich waren. PÜTTER und BAUER (1970) dagegen wiesen darauf hin, daß das Fehlen eines Unterschiedes in der Resorption zweier verschiedener Azetylsalizylsäuretabletten nicht für alle Azetylsalizylsäurepräparate zutrifft. Präparate, die auch in vitro nur eine sehr langsame Wirkstoff-Freisetzung haben, zeigen signifikant unterschiedliche Resorptionsergebnisse.

Bei der Cutan-Applikation von Salizylsäurepräparaten kommt es auch zu Resorptionserscheinungen, da die Salizylsäure durch ihre keratolytische Wirkung in der Lage ist, die Haut zu penetrieren. Auch hier hängt die Menge der Salizylsäure, die in den Körper gelangt, von verschiedenen Faktoren ab, wie früher schon berichtet: Dauer der Einwirkzeit, Größe der Hautfläche, Konzentration der Salizylsäure und Beschaffenheit der Haut.

Wie oben schon berichtet, durchschreiten die Salizylsäurederivate auch die Placentaschranke und konnten im Blut Neugeborener gefunden werden, deren Mütter vor der Geburt Salizylpräparate eingenommen hatten.

In diesem Zusammenhang soll noch erwähnt werden, daß nach Untersuchungen von DAVISON und MANDEL (1966) keine foetalen Mißbildungen beim Menschen nach Verabreichung von Azetylsalizylsäure-Präparaten im Schrifttum der letzten 50 Jahre bekannt sind. Auch UHLENBROOCK und v. FREIER (1968) lehnen aufgrund ihrer experimentellen Untersuchungen foetotoxische Wirkungen der Azetylsalizylsäure bei Verabreichung therapeutischer Dosen ab.

a) Vorkommen in der Synovialflüssigkeit

Das Auftreten der Azetylsalizylsäure und der Salizylsäure in der Synovialflüssigkeit erfolgt später als im Blut. Wegen der längeren Halbwertszeit der Azetylsalizylsäure in der Synovialflüssigkeit gegenüber dem Plasma liegen die Azetylsalizylsäurekonzentrationen daher anfangs wesentlich unter der im Plasma, können aber wegen des langsameren Abfalls zu einem späteren Zeitpunkt größer sein als der gleichzeitige Plasmaspiegel (SHOLKOFF und Mitarbeiter 1967, SOREN 1970).

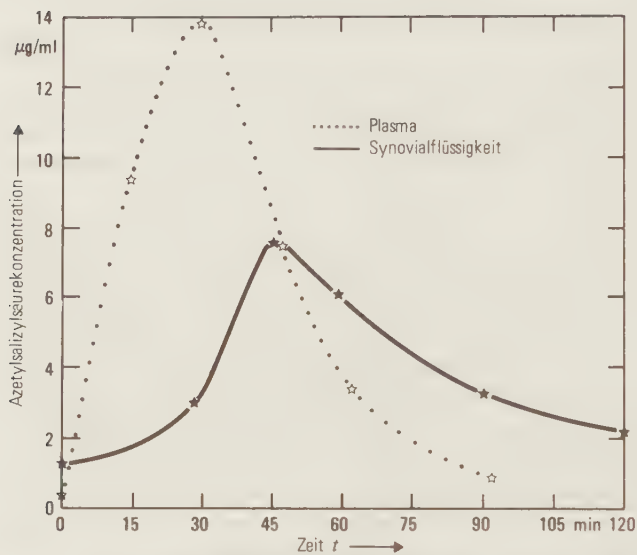


Abb.13: Azetylsalizylsäurekonzentration in Plasma und Synovialflüssigkeit nach oraler Einnahme von 1,3g Azetylsalizylsäure nach SHOLKOFF u. Mitarb. 1967

SHOLKOFF und Mitarbeiter (1967) untersuchten den Azetylsalizylsäure-Synovialflüssigkeitsgehalt an mehreren Patienten, die jeweils 650 mg bzw. 1300 mg Azetylsalizylsäure erhielten, und fanden gegenüber dem Plasma eine deutlich erniedrigte, aber länger anhaltende Azetylsalizylsäurekonzentration in der Synovialflüssigkeit (siehe auch Abb. 13).

Der Gesamtgehalt an Salizylsäurederivaten in der Synovialflüssigkeit liegt bei therapeutischen Dosen zwischen 6,4 und 7,6 $\mu\text{g/ml}$ bei 1300 mg-Dosen nach 45 Minuten und bei 4,0 $\mu\text{g/ml}$ bei 650 mg-Gaben nach ebenfalls 45 Minuten. SOREN (1970) fand nach 0,6 g Azetylsalizylsäure-Gaben per os Werte zwischen 10,6 und 19,6 mg/1000 ml in der Synovialflüssigkeit.

b) Vorkommen im Hirn und in der Cerebrospinalflüssigkeit

Die Salizylsäurederivate gelangen auch in die Cerebrospinalflüssigkeit und erreichen dort Werte, die zwischen 10 und 25 % der Blutwerte liegen sollen, wobei diese Werte ziemlich konstant bei allen Patienten gefunden werden (NN 1957).

c) Gehalt in der Frauenmilch

Auch in der Frauenmilch sind Salizylsäurederivate nachweisbar (REUSSE 1961), wenn auch nur in geringen Mengen, und werden mit Konzentrationen von maximal 3 mg/100 ml angegeben.

Nach PÜTTER (1971) ist das Auftreten der Salizylsäureverbindungen in der Frauenmilch kein Ausscheidungs- sondern eher ein Verteilungsmechanismus.

d) Salizylsäurederivate im Foetalkreislauf

Verschiedene Autoren berichten über den Durchtritt von Salizylsäurederivaten durch die Placentaschranke.

EARLE (1961) gibt an, daß der Serumspiegel an Salizylsäurederivaten beim Foeten gleich dem der Mutter ist, daß aber der Abfall nach der Geburt langsamer verläuft, was er auf die noch ungenügende Nierenfunktion in den ersten Lebensstunden zurückführt. Das Vorkommen von Salizylursäure in Urinproben von Neonaten untersuchten PALMISANO und Mitarbeiter (1969) und fanden eine erstaunlich hohe foetale Belastung mit Salizylsäurederivaten in der späten Schwangerschaft. Bei 26 von 272 nacheinander geborenen Kindern (= 9,5 %) wurde ein Serumsalizylsäurespiegel von über 1 mg% festgestellt, der Mittelwert lag bei 3,3 mg%. Der Gesamtbereich bewegte sich zwischen 1,2 mg% und 10,9 mg%.

Neben der anfangs noch ungenügenden Nierenfunktion ist auch damit zu rechnen, daß in der Leber des Neugeborenen die Entgiftung durch Konjugation noch nicht voll entwickelt ist (KAUFMANN 1960).

e) Vorkommen im Blut

Nach therapeutischen Dosen, die sich beim Erwachsenen durchschnittlich zwischen 650 mg und maximal 8 bis 10 g pro Tag bewegen, werden Serumspiegel von 2 bis maximal 25 bis 30 bis 40 mg% erreicht (FONTANETTA und Mitarbeiter 1965). Die meisten Untersuchungen des Serumspiegels an Salizylsäurederivaten im therapeutischen Bereich werden mit Dosierungen von 650 mg bis 1200 mg durchgeführt. Am häufigsten werden dabei Azetylsalizylsäure-Präparationen verwendet.

Nach 650 bis 660 mg Azetylsalizylsäure oral in verschiedenen Präparationen wurden Serumspiegel von 14,78 - 17,78 - 35,53 mcg/ml festgestellt (Mittelwerte) (z.B. LIEBERMANN und Mitarbeiter 1964, COTTY und Mitarbeiter 1965, STAUDACHER und MÜLLER 1965) bzw. 3,7 - 6,8 mg% und 2,3 - 3,9 mg% (CUUMINGS und MARTIN 1964). 1 g Azetylsalizylsäure, oral verabreicht, erzeugt Werte von 4,7 und 4,3 mg% (HOLLISTER und LEVY 1965).

1300 mg Azetylsalizylsäure oral ergab Werte von 10,7 bis 11,1 mg% (BELL und Mitarbeiter 1966), nach 1200 g-Gaben fanden MORGAN und Mitarbeiter (1965) dagegen Werte zwischen 0,75 mg% und 4,55 mg% und 1,38 - 4,22 mg%. Bei rektaler Verabreichung ergaben 1,0 g Azetylsalizylsäure Salizylsäureserumspiegel zwischen 3,55 und 5,30 mg%, und 1,26 g Calcium-Azetylsalizylsäure rektal führte zu Serumsiegeln von 4,4 bis 5,25 mg% (NEUWALD und Mitarbeiter 1964).

Auch bei Langzeittabletten ergaben Dosen von 1,3 g Azetylsalizylsäure pro Tag, über mehrere Wochen verabreicht, Serumsiegel von 152 µg/100 ml als Mittelwert bei einem Untersuchungskollektiv von 71 Patienten. Die maximalen Serumsiegel lagen bei 370 µg/100 ml (FOSDICK und Mitarbeiter 1969).

Bei der percutanen Applikation von 15 g Salizylsäure in Form von Bädern fanden SAREMBE und Mitarbeiter (1965) Salizylsäure-Serumsiegel von 2,5 mg%.

Natrium-Salizylat in Dosen von 0,86 g, rektal verabreicht, führte zu Serumsiegeln von 4,45 bis 6,45 mg% (NEUWALD und Mitarbeiter 1964).

Die verschiedenen hohen Serumspiegel nach den einzelnen Präparationen von Salizylsäurederivaten, die durch die unterschiedlichen Resorptionsvorgänge verursacht werden, beziehen sich auf einmalige Gaben. Bei längerer Anwendung erreichen langsamer resorbierbare Präparate meist gleich hohe Serumspiegel wie schnell resorbierbare (BAUM 1970), und bezüglich der Gesamtaborption der Präparate mit Salizylsäurederivaten fanden FOSDICK und Mitarbeiter (1969) und SWINTOSKY und Mitarbeiter (1960) sowie CUMMINGS und MARTIN (1962), daß bei Langzeitanwendung die Serumspiegel nach verschiedenen Tablettenarten statistisch nicht signifikant unterschiedlich sind. Auch bei der Urinausscheidung wurden keine signifikant unterschiedlichen Mengen festgestellt.

Die A z e t y l s a l i z y l s ä u r e -
s p i e g e l im Serum bzw. in den übrigen Körperflüssigkeiten sind nach oralen Gaben niedriger als die entsprechenden Salizylsäure-Serumspiegel, da die Azetylsalizylsäure, wie oben schon beschrieben, schnell zu Salizylsäure hydrolysiert wird. SHOLKOFF und Mitarbeiter (1967) fanden nach oraler Gabe von 650 mg Azetylsalizylsäure im Plasma Azetylsalizylsäure-Spitzenwerte von 7,5 µg/ml, und nach 1,3 g-Gaben Azetylsalizylsäure Plasmawerte zwischen 10,5 und 13,8 µg/ml.

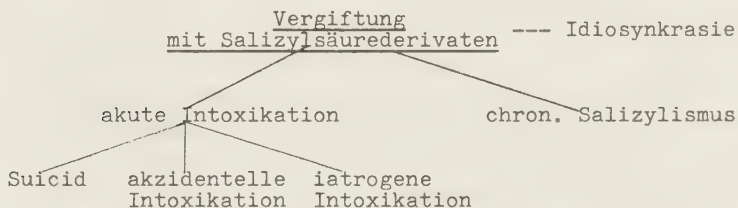
VI. Vergiftung mit Salizylsäure und ihren Derivaten

=====

a) Ätiologie und Vorkommen, Epidemiologie

Beim Mechanismus der Intoxikation mit Salizylsäurederivaten können wir grob zwei Hauptgruppen unterscheiden: Die akute Intoxikation und den chronischen Salizylismus. Die akute Intoxikation wiederum läßt sich in drei weitere Fraktionen unterteilen: Die akzidentelle Intoxikation, die wir hauptsächlich bei Kindern finden, den Suicid und die iatrogene Intoxikation, die wiederum hauptsächlich im kindlichen bis jugendlichen Alter überwiegt.

Schema der Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten:



Die Motive für die chronische Einnahme von Salizylsäurederivaten sind sehr vielgestaltig: PRESCOTT (1969) zum Beispiel berichtet von einem 59jährigen Mann, der Azetylsalizylsäure als Aufmunterungsmittel einnahm und einen Verbrauch von 100 Tabletten in 2 Wochen hatte, das entspricht 2,275 g Azetylsalizylsäure pro Tag = 7 Tabletten pro Tag. Zwei andere Fälle von Azetylsalizylsäure-Drogenabhängigkeit

finden wir bei MADDEN und Mitarbeitern (1966), wobei es hier zu beabsichtigten Azetylsalizylsäurevergiftungen mit rauschartigen Zuständen kam.

In Fällen der oben beschriebenen Art werden Zustände von "Salizylismus" angestrebt, in den folgende Symptome vorherrschen: Gefühl der körperlichen Unbeschwertheit, verstärkt durch Taubheitsempfinden und Höhenflug. Eine 30jährige Frau bei MADDEN und Mitarbeitern (Epileptikerin und Alkoholikerin) erreichte diesen gewünschten Grad von Salizylismus mit etwa 20 bis 30 Tabletten Azetylsalizylsäure, die sie innerhalb 1 Stunde einnahm. Eine andere 58jährige Frau, ebenfalls Alkoholikerin, nahm Azetylsalizylsäure gegen den Alkoholkater, und weil sie den Lärm an der Arbeitsstätte nicht ertragen konnte. Die maximale Dosis pro Tag lag hier bei angeblich 100 Tabletten. Sie erreichte unter anderem auch ein Trunkenheitsgefühl (MADDEN und Mitarbeiter 1966).

Die akute Intoxikation umfaßt in der Hauptsache die akzidentellen Vergiftungen bei Kindern, die iatrogenen Vergiftungen bei Kindern und Erwachsenen und die suicidalen Vergiftungen bei Erwachsenen und Jugendlichen. Zahlenangaben über Häufigkeit solcher Fällen finden wir unter anderem bei RENTSCH und Mitarbeitern (1959):

Von 322 Vergiftungsfällen in 1 Jahr im Staate Connecticut (USA) waren 33 % Vergiftungen mit Azetylsalizylsäure.

Von 486 akzidentellen Vergiftungen innerhalb von 2 Jahren in der Kinderklinik von Boston (1956, 1957) waren 30 % Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten.

Von 500 Vergiftungsfällen in Chikago waren 84 = ein Sechstel Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten und davon 73 Fälle bei Kindern mit Kinder-Aspirintabletten.

Nach RENTSCH und Mitarbeitern (1959) sollen in den USA zwischen 1952 und 1956 541 tödlich verlaufene akzidentelle Vergiftungen = 7,7 % aller akzidentellen Vergiftungen durch Salizylsäurederivate verursacht worden sein, wobei allein 380 Fälle auf Kinder unter 5 Jahren entfielen.

BEVERIDGE und Mitarbeiter (1964) geben ähnliche Zahlen aus Schottland an, wobei von 1318 Vergiftungsfällen aus dem regionalen Vergiftungs-Behandlungszentrum von Edinburgh in einem Zeitraum von 3 Jahren allein 208 Fälle auf Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten entfielen, das sind 15,8 %. Davon verliefen 3 Fälle tödlich. Auch die Zahlen von BEKEMEIER (1960) unterstreichen die Wichtigkeit der Salizylsäurederivate bei Vergiftungen:

Von 1950 bis 1952 starben in England und Wales 21 Kinder an Vergiftungen mit Drogen dieser Art.

Von 1933 bis 1943 starben in den USA jährlich im Durchschnitt 52,6 Personen durch Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten, davon 50 % Kinder.

1952 starben in den USA 86 Kinder unter 5 Jahren an Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten.

1957 starben in Kanada und den USA 100 Kinder unter 5 Jahren an Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten.

Nach GHOSE (1964) gab es im Jahre 1961 in England und Wales 290 Todesfälle durch Salizylsäurederivate, und 15 % aller Klinikeinweisungen wegen Vergiftungserscheinungen waren durch Salizylsäurepräparate bedingt.

1964 waren in Kanada 25 % aller Drogenvergiftungen durch Azetylsalizylsäure bedingt, und 80 % aller registrierten Vergiftungen entfielen auf Kinder unter 5 Jahren, davon waren 29 % durch Azetylsalizylsäure bedingt (NN 1967).

Die Azetylsalizylsäure bedingt in den USA bei Kleinkindern mehr akzidentelle Todesfälle als irgend eine andere Droge, und im Vorschulalter sterben mehr Kinder durch falsche Azetylsalizylsäuretherapie als durch Unfälle (HYMAN und Mitarbeiter 1967). Neben diesen erschreckend hohen Zahlen aus der angloamerikanischen Literatur finden wir dort auch zahlreiche Berichte über Selbstmordfälle mit Salizylsäurepräparaten (zum Beispiel bei LEVY 1967, FONTANETTA und Mitarbeitern 1965, von WEISS und Mitarbeitern 1964, SAVAGE und Mitarbeitern 1969, BEVERIDGE und Mitarbeitern 1964, BEKEMEIER 1960 u.v.a.).

Bei den Vergiftungsfällen der Erwachsenen stehen nach BEKEMEIER und Mitarbeitern (1960) und anderen Autoren die Suicidfälle im Vordergrund, und FONTANETTA und Mitarbeiter (1965) schlüsseln die Zahlen der Todesfälle durch Azetylsalizylsäure in 33 % Selbstmörder und 20 % unkontrollierte Selbstbehandlungen auf. Der Rest entfällt auf andere Ursachen, zum Beispiel iatrogene Vergiftung, Idiosynkrasie oder akzidentelle Vergiftung.

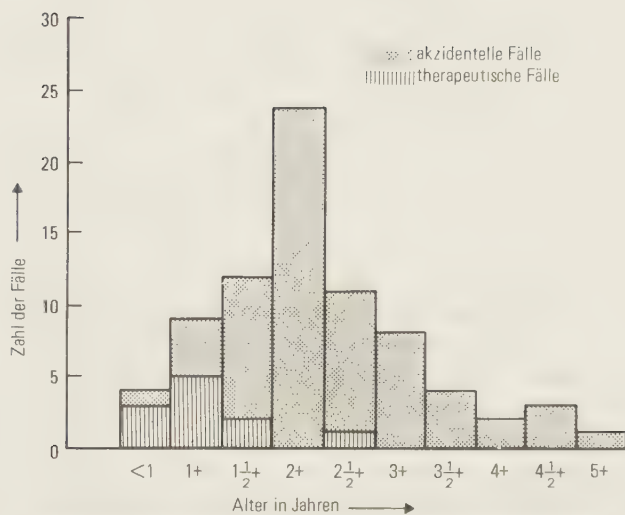


Abb.14: Zahl der Fälle akzidenteller und therapeutischer Vergiftungen durch Azetylsalizylsäure im Verhältnis zum Alter.
(nach CRAIG und Mitarbeiter 1966)

BROWN und Mitarbeiter (1967) geben für den anglo-amerikanischen Raum die Häufigkeit der Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten mit 15 % aller Drogenvergiftungsfälle bei den erwachsenen Patienten an. Der mittlere jährliche Vergiftungsanfall soll bei einer Vergiftung auf 2500 Einwohnern liegen. Zwei Drittel davon sind leichte Vergiftungen mit Plasmaspiegeln unter 25 mg% bei der Klinikeinlieferung. Werte über 75 mg% Plasmaspiegel sollen selten sein, da die Menge der Droge, die absorbiert werden kann, durch das einsetzende Erbrechen, das bei Überdosierung fast immer auftritt, begrenzt wird.

Die Altersspitze der Vergiftungsfälle bei Kindern liegt bei 1 bis 5 Jahren (HYMAN und Mitarbeiter 1967). Am meisten gefährdet sind dabei die therapeutisch (iatrogen) vergifteten Kinder, da sich bei Ihnen die Wirkungen der Salizylsäurederivate mit den Krankheitserscheinungen potenzieren, während es sich bei den akzidentell vergifteten Kindern um durchwegs gesunde Kinder handelt (CRAIG und Mitarbeiter 1966). Andere Autoren geben den Mortalitäts-gipfel bei den akzidentellen Vergiftungen bei Kindern mit dem 3. Lebensjahr und bei den therapeutischen Vergiftungen mit dem 1. und 2. Lebensjahr an (CRAIG und Mitarbeiter 1966, NN 1963) (siehe auch Abb. 14). Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die kindlichen therapeutischen Vergiftungen zustande kommen, weil die Kinder durch die Grundkrankheit vorgeschädigt sind und das Medikament (Salizylsäurepräparat) über längere Zeit gegeben worden ist, wobei es häufig wegen seiner vermeintlichen Harmlosigkeit zur Überdosierung kommt. Dagegen werden bei den akzidentellen Vergiftungen meist gesunde Kinder betroffen. CRAIG und Mitarbeiter (1966)

halten außerdem die verminderte Flüssigkeitszufuhr und -ausscheidung sowie die häufig bestehende Verstopfung bei den therapeutisch vergifteten Kindern für wichtige Faktoren, die die Akkumulation der Salizylsäurederivate im Körper begünstigen.

Dazu kommt außerdem, daß bei Klinikeinweisungen nicht selten anfangs falsche Diagnosen gestellt werden. Häufige Fehldiagnosen sollen Virusencephalitis und Coma diabeticum sein. Wenn ein Kind mit Coma diabeticum oder Präcoma in der Klinik erscheint und neben einer Hyperpnoe und einer Glukosurie nur einen Blutzuckerspiegel von 200 bis 300 mg% hat, liegt eher eine Salizylsäurevergiftung als ein diabetisches Coma vor (NN 1963).

Die Abgrenzung zwischen toxischem Bereich und therapeutischem Bereich anhand der Serumspiegel der Salizylsäurederivate ist schwierig, und die Literaturangaben schwanken in einem weiten Bereich. Als erschwerend kommt hinzu, daß bei vielen Angaben nicht festzustellen ist, ob es sich bei den gemessenen Serumwerten um die wirklichen maximalen Werte oder nur um die höchsten Werte handelt, die während der Beobachtungszeit gemessen wurden, wobei wiederum oft der Zeitraum zwischen Messung und Einnahme der Droge nicht angegeben wird. Dies geschieht teils, weil der verflossene Zeitraum nicht mehr ermittelt werden konnte, oft genug sind aber auch die Untersuchungen und Angaben sehr oberflächlich und ungenau.

b) Abgrenzung des toxischen Bereiches

Als therapeutischer Bereich wird allgemein ein Serumspegel von wenigen mg% bis maximal 30 bis 35 bis 40 mg% angegeben (BROWN und Mitarbeiter 1967 und andere Autoren), der durchschnittlich bei Gaben von maximal 8 bis 10 g Azetylsalizylsäure pro Tag erreicht wird (mit den üblichen, durch Resorptionsschwankungen bedingten Abweichungen). Die Ansichten der einzelnen Autoren über den Grenzbereich zwischen therapeutischen Blutspiegeln und toxischen Blutspiegeln gehen jedoch weit auseinander: MOESCHLIN (1969) hält bei 20 mg% Serumspegel schon Vergiftungserscheinungen für möglich. ROCHE und Mitarbeiter (1965) bezeichnen einen Serumspegel von 30 mg% noch als therapeutisch und geben für den Bereich zwischen 30 und 50 mg% beginnende Salizylismussymptome an. Auch DONE (1960) hält den Bereich mit Serumspegeln bis unter 50 mg% für nicht toxisch. Der optimale Serumspegel bei der Behandlung des rheumatischen Fiebers wird mit 30 bis mg% angegeben, und bei chronischen Vergiftungen sollen erste Symptome ab 40 mg% auftreten, nur in seltenen Fällen schon bei 15 mg% (NN 1957). ROYER (1966) gibt - ähnlich wie ROCHE und Mitarbeiter (1965) und BAYLES (1966) - an, daß Erwachsene Serumspegel von 20 mg% meist symptomlos tolerieren, Kinder häufig sogar Serumspegel von 30 mg%.

Auch bei den percutanen iatrogenen Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten werden Serumspegel von über 40 mg% beobachtet, wobei entweder die angewendeten Lösungen zu hochprozentig, die Applikationen zu häufig, oder die behandelten Körperpartien zu ausgedehnt waren, bzw. Kombinationen dieser Möglichkeiten zur Intoxikation führten. Dazu kommt noch

die erhöhte Resorptions- bzw. Penetrationsfähigkeit der Salizylsäure bei erkrankter Haut. Von WEISS und Mitarbeiter (1964) berichteten von 3 percutanen Vergiftungsfällen bei Erwachsenen mit Psoriasis, die sechsmal täglich Einreibungen mit salizylsäurehaltigen Salben (3- und 6prozentig) auf den ganzen Körper erhielten und bei Serumspiegeln zwischen 46 und 60 mg% schwere Vergiftungserscheinungen aufwiesen. 2 tödlich verlaufene Fälle von percutaner Vergiftung bei Pilzinfektionen beschreibt LINDSAY (1958), wobei beide Patienten zweimal täglich eine 20,7prozentige Salizylsäure-"GRILLI"-Lösung auf jeweils 50 % der Körperoberfläche erhielten. Und auch BEUREY und Mitarbeiter (1966) berichteten über eine percutane Salizylsäurevergiftung bei einem siebenjährigen Kind.

Der Salizylsäuregehalt in Lösungen sollte 2 bis maximal 10 % betragen, wobei höchstens ein Fünftel der Körperoberfläche jeweils einmal in 24 Stunden eingerieben werden darf.

c) Nachweismethoden

Die Feststellung einer Vergiftung mit Salizylsäurederivaten kann einmal anhand des Gehaltes im Blut festgestellt werden, wobei verschiedene Nachweismethoden mit unterschiedlicher Meßgenauigkeit zur Anwendung kommen. Gebräuchlich sind die Methoden nach BRODIE, TRINDER, KELLER, SMITH und TALBOT, ROUTH und DRYER, SHANKER, die PHENISTIK-Methode sowie verschiedene Modifikationen dieser genannten Methoden. Es stehen auch Nachweismethoden zur Verfügung, die qualitativ oder quantitativ bzw. halbquantitativ Salizylsäure und deren Abbau- und Ausscheidungsprodukte im Harn nachweisen, zum Teil

auch als Schnelltestmethoden: ARTIS und Mitarbeiter (1961) beschreiben eine Urin-Nachweismethode für Para-Amino-Salizylsäure- und Azetylsalizylsäure-Metaboliten im Urin mit Teststreifen, die eine Farbreaktion nach dem Eintauchen in Urin ergeben. Die Teststreifen enthalten ein eisenhaltiges Reagens (Ferri-Salz) und einige weitere Bestandteile zur Verhinderung von Farbveränderungen durch den Urin-pH-Wert und Urin-Phosphat-Gehalt (Cyclohexyl-sulfaminsäure und Magnesium-Salz). Die Eisen-Ionen reagieren mit den Azetylsalizylsäure-Metaboliten unter Bildung einer rotbraunen bis purpurnen Farbe, wobei grob zwei Bereiche unterschieden werden können:

eine hellere Farbe entspricht etwa 50 mg%

"freier" Salizylsäure-Metaboliten,

eine dunklere Farbe entspricht etwa 150 mg%

"freier" Salizylsäure-Metaboliten.

Auch andere Autoren (NELLHAUS 1959) haben Eisensalzstrips

für einen "Screeningtest" bei Patienten und Verdacht auf Intoxikation durch Salizylsäurederivate vorgeschlagen,

und TODD (1953) gab den Zusatz von Eisenchloridlösung zum

Urin als Test für den Nachweis von Azetylsalizylsäure-Metaboliten an.

Weitere Angaben kommen von SHIRKEY (1964), der auch den

Eisenchlorid-Test zum qualitativen Nachweis vorschlägt.

Zur Schnellbestimmung des Serumgehaltes an Salizylsäurederivaten gibt BURSTEN (1969) eine vereinfachte, modifizierte TRINDER-Methode an, die einen Zeit-

aufwand von ca. 4 Minuten beanspruchen soll und ebenfalls auf einem Farbvergleichstest beruht. Das verwendete Reagens ist Eisennitrat $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ und Quecksilberchlorid HgCl_2 und wird mit zentrifugiertem Plasma aus Venenblut versetzt. Die Genauigkeit der Methode wird vom Autor mit $\pm 5 \text{ mg\%}$ angegeben.

Auch die PHENISTIX-Methode ist nach Untersuchungen von MUIR und BENSON (1964) zur Diagnose von Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten geeignet und wird zur Feststellung der Serum-Konzentration angewendet.

STREET (1961) hat zur schnellen Identifizierung hoher Konzentrationen von Salizylsäurederivaten im Blut die Aufbringung von Blut oder Serum auf WHATMAN (DE 20) Diäthylaminoäthylcellulose-Papier vorgeschlagen, wobei die Substanz vom Medium chromatographisch oder iontophoretisch getrennt und im UV-Licht identifiziert werden kann.

Andererseits gibt es eine Reihe zum Teil charakteristischer Vergiftungssymptome, die mehr oder weniger häufig bei Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten zu beobachten sind und teils als echte, substratbedingte Vergiftungssymptome betrachtet werden können und teils nur uncharakteristische Nebenerscheinungen darstellen.

d) Serumspiegel und Symptomatik, diagnostisch wichtige Befunde

Die relativ geringe Korrelation zwischen Serumgehalt an Salizylsäurederivaten und Schwere des klinischen Bildes bei Vergiftungsfällen wird von vielen Autoren hervorgehoben (GODFREY 1969, BROWN und Mitarbeiter 1967, STERNE 1959, BEVERIDGE und

Mitarbeiter 1964, DONE 1960, NN 1957). Klinisch schwere Vergiftungsfälle wurden schon bei Serumspiegeln von 4,8 bis 22 mg% und relativ symptomarme Fälle bei Serumspiegeln von 50 bis 60 mg% beobachtet.

Todesfälle sind schon nach Dosen von 5 bis 10 g beschrieben worden (NN 1957). SCHLEGEL und Mitarbeiter (1966) beobachteten dagegen 5 Patienten mit Serumspiegeln bis 75 mg% ohne Symptome von Salizylismus.

Die häufigsten bei Intoxikationen mit Salizylsäurederivaten genannten Symptome und Befunde sind: Hyperpnoe, Kussmaul'sche Atmung, Hyperventilation, Dyspnoe, Ohrensausen, Taubheit, Hypoakusis, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, Hämatemesis, Dysphagie, Diarrhoe, Anorexie, allgemeine Magenbeschwerden, Ulcus-Symptomatologie, Erregung, Hyperpyrexie, Schwitzen, Untertemperatur, Dehydration, Hyperreflexie, Tetanie, Agitation, Somnolenz, Bewußtseinstrübungen, Desorientiertheit, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, retrograde Amnesie, Depressionen, Unruhe, retrosternale Schmerzen, Luftröhrenschmerz, Flush, Muskelzuckungen, Sehstörungen, Photophobie, Nierenversagen, Hypokaliämie, Tachycardie, Hypoprothrombinämie, Hypofibrinogenämie, Alopecie (bei chronischer Vergiftung), Ikterus (bei chronischer Vergiftung), Lungenödem, Glukosurie, Delirium, Convulsionen, Ketonurie, Oligurie, Albuminurie, Anurie, Gewichtsverlust (bei chronischer Vergiftung). Besonders bei kleinen Kindern: Opisthotonus, Cyanose, Convulsionen und tonische Krämpfe, Coma und Semicomazustände. Bei der Idiosynkrasie: Angioneurotische Oedeme,

Tabelle I: Zusammenstellung der Ausscheidungswerte von Salizylsäurederivaten
und ihren Metaboliten im Urin

Abkürzungen:

(vor der Therapie oder bei Therapiebeginn)

ASS = Azetylsalizylsäure

S₀ = Serumspiegel zur Nullzeit

MW = Mittelwert

Alter und Geschlecht	Zeit seit Einnahme d. Salizylsäurederivates	Menge u. Art d. Salizylsäure-derivates	Gesamt-Salizylsäure u. Metaboliten im Urin mg/min oder mg%od.g	freie Salizylsäure im Urin mg/min	Urin pH	Urinfluß od. Menge ml/min oder ml	Plasmaspiegel an Salizylsäurederivaten mg%
<u>WHITTEN u. Mitarb. 1961</u>							
19 Mo. w	15 min	ASS	0.6 mg/min	0.1	5.67	0.8 ml/min	34
21 Mo. w	2.5 h	ASS	0.5 mg/min	0.2	6.30	1.4 ml/min	43
2 J. w	10 min	ASS	0.5 mg/min	0.1	6.90	1.0 ml/min	28
2.5 J. w	4 h	ASS	2.0 mg/min	0.7	6.50	1.0 ml/min	35
2.5 h m	4 h	ASS	0.5 mg/min	0.1	5.70	0.3 ml/min	52
3 J. m	9.5 h	ASS	0.8 mg/min	0.06	5.40	0.5 ml/min	38
3 J. w	2.5 h	ASS	0.3 mg/min		5.60	2.3 ml/min	25
3.5 h m	2 h	ASS	0.4 mg/min	0.07	6.10	1.4 ml/min	15
4 J. w	3 h	ASS	1.9 mg/min	1.6	6.90	2.3 ml/min	30
19 Mo. m	5.5 h	ASS	0.6 mg/min		5.62	0.5 ml/min	80
34 Mo. m	25 h	ASS	0.5 mg/min		5.15	0.4 ml/min	54
<u>LEVY 1967</u>							
28 J. w	30 h	45 g ASS	26 mg%		schwach alk.		114 (S ₀ =220)

Alter und Geschlecht	Zeit seit Einnahme d. Salizylsäurederivates	Menge u. Art d. Salizylsäurederivates	Gesamt-Salizylsäure u. Metaboliten im Urin mg/min oder mg%od.g	freie Salizylsäure im Urin mg/min	Urin pH	Urinfluß od. Menge ml/min oder ml	Plasmaspiegel an Salizylsäurederivaten mg%
ARTIS u. Mitarb. 1961							
	2 h	975 mg ASS	165 mg%				
	4 h	975 mg ASS	105 mg%				
	20 h	975 mg ASS	19 mg%				
CUMMING u. Mitarb. 1964							
16 J. w	4 h	27.4 g ASS	} MW 2.5 mg/min			} MW 1.5 ml/min	76
43 J. m	14 h	28.4 g ASS					88
41 J. w	3 h	19.4 g ASS					55
58 J. m	6 h	23.5 g ASS					84
18 J. m	12 h	19.4 g ASS					63
SCHLEGEL u. Mitarb. 1966							
20 Mo. m	19.5 h	10.8 g ASS	136.5 mg%			65 ml	
2 J. m	10.25 h	ASS	20 mg%			1 ml	
19 J. m	4 h	30 g ASS	405 mg%			250 ml	
36 Mo. w	25.5 h	ca. 4.5 g ASS	84 mg%			8.4 ml	
15 Mo. m	21 h	1.6 g ASS	25.8 mg% in 24 h (Sammelwert)			455 ml/ 24 h	
CASELEY 1962							
14 Mo. w	4 Tage	9 g ASS/4 d	100 mg%				70
2 Mo.	5 Tage	0.58 g ASS					9
LAWSON u. Mitarb. 1969							
14 - 67 J. (23 Patienten)			0.1 g 0.2 g 0.5 g		6.8 5.75 6.6	0.2 l 0.2 l 0.2 l	47 - 88

Alter und Geschlecht	Zeit seit Einnahme d. Salizylsaurederivates	Menge u. Art d. Salizylsaurederivates	Gesamt-Salizylsäure u. Metaboliten im Urin mg/min oder mg% od. g	freie Salizylsäure im Urin mg/min	Urin pH	Urinfluß od. Menge ml/min oder ml	Plasmaspiegel an Salizylsäure- derivaten mg%
LAWSON 1969 (Fortsetzung)							
			0.1 g		5.7		
			0.1 g		5.85		
			0.2 g		5.9		
			0.2 g		6.25		
			0.25 g		5.8	0.2-0.4 l	47 - 88
			0.35 g		6.2		
			0.4 g		5.6		
			0.4 g		6.3		
			0.55 g		6.35		
			1.0 g		5.8		
			0.2 g		5.3		
			0.75 g		7.1		
			0.9 g		6.5		
			1.25 g		6.6	0.5-0.7 l	47 - 88
			1.35 g		6.4		
			1.9 g		6.65		
			2.1 g		6.7		
			1.0 g		6.8		
			1.25 g		6.85	0.8-0.9 l	47 - 88
			1.25 g		7.2		

Urtikaria, Mucosa-Oedeme, Bronchospasmus, Speichelfluß, vermehrtes Bronchialsekret, Erbrechen und Tod.
A l l e r g i s c h e R e a k t i o n e n :
Urtikaria, Oedeme, Asthma, anaphylatischer Schock.

Von dieser Vielzahl an Symptomen und Befunden haben nur wenige diagnostischen Wert und sind charakteristisch für eine Vergiftung mit Salizylsäurederivaten: Dazu gehören die Hyperventilation bzw. die beschleunigte und vertiefte Atmung vom Lufthungertyp, die sensorischen audio-vestibulären Symptome und die neurologischen Verwirrungszustände sowie evtl. Convulsionen und bei schweren Vergiftungen comatöse Zustände. Die Diagnose "Salizylatvergiftung" kann jedoch nie allein aus dem klinischen Bild gestellt werden, sondern nur aus dem gleichzeitigen Nachweis von Salizylsäurederivaten und ihren Metaboliten im Blut bzw. im Urin. Die Schwere der Vergiftung läßt sich ebenfalls nur aus dem klinischen Bild zusammen mit Laborbefunden bestimmen. Wichtig für die Beurteilung der Vergiftungsschwere sind vor allem Änderungen in den klinischen und biologischen Werten bzw. die trotz einer Behandlung nicht stattfindenden Änderungen derselben und der Serumwert an Salizylsäurederivaten. Die wichtigsten Untersuchungsbefunde, die eine Aussage über die Schwere des Vergiftungszustandes machen, sind: Der Blut-pH-Wert, der Serumspiegel an Salizylsäurederivaten, die Serumelektrolyte, besonders Kalium und Natrium, der Urin-pH-Wert, der pCO_2 - und der HCO_3 -Wert im Blut sowie die Nierenfunktion. In einer Tabelle (Tabelle I) sind die in der hier untersuchten Literatur gefundenen Vergiftungsfälle mit wichtigen Urin- und Blutwerten zusammengestellt (siehe auch Gesamtdarstellung in

Tabelle III). Nach GODFREY (1969) sind bei Kindern besonders folgende Werte von Bedeutung: Im Urin: Albumin, Azeton und Acetessigsäure. Im Blut: Hämatokrit, Erythrocytenzahl, Hb-Wert, Prothrombinzeit, pCO_2 und pO_2 , wobei sämtliche Werte im Urin und im Blut erhöht bzw. vermehrt sind außer der Prothrombinzeit, die vermindert, und dem pCO_2 , der gesenkt ist.

DONE (1960), der eine Einteilung der Vergiftungsgrade nach den klinischen Symptomen mit den gefundenen Serumwerten verglich, fand, daß nur eine unzureichende Übereinstimmung zwischen beiden Faktoren herzustellen war. Seine Einteilung der Vergiftungsgrade umfaßte 4 Stadien:

1. Keine deutlichen Symptome, gelegentlich subjektive Beschwerden, die nicht objektivierbar sind.
2. Schwache Vergiftung: schwache bis mäßige Hyperpnoe, manchmal Lethargie.
3. Mäßige Vergiftung: schwere Hyperpnoe, hervorstechende neurologische Verwirrungszustände (Lethargie und/oder Excitation), kein Coma, keine Convulsionen.
4. Schwere Vergiftung: schwere Hyperpnoe, Coma oder Semicoma, mit bzw. ohne Convulsionen.

Eine ähnliche Einteilung, ebenfalls auf empirischer Basis, bringt ROYER (1966):

1. Leichte Vergiftung: Nausea, Erbrechen, leichte Hyperpnoe, leichte Somnolenz oder auch starke Erregungszustände.
2. Schwere Vergiftung: starke Hyperpnoe, Coma, Convulsionen, selten hämorrhagische Zwischenfälle.

Nach ROYER kommt es im ersten Stadium meist durch bulbäre Reizung zur Tachycardie, zum Erbrechen und zur Hyperpnoe. Im Coma-Stadium beobachtet man dann Delirium, Convulsionen, Fieber, Dehydration, Tetanieanfälle und Lungenspitzenoedeme.

e) Abweichungen bei Kindern

Bei Säuglingen und Kleinkindern, die meist an akzidentellen oder iatrogenen Vergiftungen leiden, kommt es zu schweren Säuren-Basengleichgewichtsstörungen mit klinisch unklaren Beziehungen zwischen Symptomen und Serumspiegeln an Salizylsäurederivaten. Es steht aufgrund der Disposition zur Ketose meist von Beginn eine Acidose im Vordergrund, die durch die bei solchen Säuglingen häufig vorausgegangene Dyspepsie noch verstärkt werden kann. Dabei spielt zum Teil die noch ungenügende Entgiftungsfunktion der Leber, die eingeschränkte Ausscheidungsfähigkeit der Nieren und die aufgrund des geringen Körpergewichtes sehr kleine Toleranzbreite eine Rolle (STERNE 1959). Nach CRAIG und Mitarbeitern (1966) weisen besonders Kinder unter 2 Jahren eine größere Empfindlichkeit gegenüber den Salizylsäurederivaten auf. Trotzdem sind Kinder, gemessen an der Dosis pro kg Körpergewicht, relativ tolerant gegenüber dieser Drogengruppe. In einer Aufstellung von BEKEMEIER (1960) ist zu erkennen, daß Kinder bis zu 5 Jahren bis zu 2,0 g pro kg Körpergewicht überlebt haben (siehe auch S. 107); die meisten Todesfälle traten auf bei Dosen zwischen 0,29 und 0,50 g pro kg Körpergewicht. Bei erwachsenen Personen zwischen 18 und 80 Jahren überlebten ebenfalls Personen mit Dosen bis 2,0 g pro kg Körpergewicht, und das Morbiditätsmaximum lag hier bei 0,6 g pro kg Körpergewicht.

f) Verlauf der Vergiftung durch Salizylsäurederivate

Nach WINTER (zitiert bei CRAIG 1966) verläuft eine Vergiftung, vorausgesetzt eine genügend große Menge eines Salizylsäurederivates wurde zugeführt, in 3 Stufen bzw. 3 Stadien:

1. Stadium: zunächst kommt es durch substratbedingte Stimulation des Atemzentrums zu ansteigender Atemtätigkeit. Diese führt zur Alkalose und zu einem erhöhten Blut-pH-Wert.
2. Stadium: gesteigerter Metabolismus durch Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung und gesteigerte CO_2 -Produktion und Fieber. Das Fieber wird verstärkt durch Dehydration und ist ein toxischer Effekt.
3. Stadium: Störung des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels. Die Glykogenolyse ist beschleunigt, die Glykogensynthese reduziert. Der Blutzucker kann erhöht oder normal sein (bis über 200 mg%).

Die biochemischen Vorgänge bei der Vergiftung mit Salizylsäurederivaten sind sehr vielgestaltig und zum Teil noch ungeklärt, da die Angriffsmöglichkeiten der Salizylsäureverbindungen im Körper, vor allem in den Stoffwechselfunktionen, zum Teil noch unbekannt sind. Dazu kommen unterschiedliche Reaktionsweisen, zum Beispiel bei Kindern oder Erwachsenen, und sich überlagernde Symptome bei bestehenden Vorerkrankungen und auch Erscheinungen durch Unverträglichkeitsreaktionen.

Die Schwere der Vergiftung hängt von 3 Faktoren ab (ROYER 1966):

1. Toxizität des Salizylions,
2. Störung des Säure-Basengleichgewichtes,
3. Dehydration.

fa) Vergiftung bei Erwachsenen

Der Mechanismus der Vergiftung mit Salizylsäurederivaten besteht zunächst in einer Schädigung des Respirationszentrums mit folgender Hyperventilation und dadurch bedingtem CO_2 -Verlust (BEKEMEIER 1960, CRAIG und Mitarbeiter 1966, ROYER 1966, NN 1957). Es entsteht eine respiratorische Alkalose. Diese respiratorische Störung ist spezifisch durch die Konzentration des Salizylradikals im Blut hervorgerufen und ist nicht abhängig von der vorhandenen Alkali-Reserve. Die Alkali-Reservemenge dagegen ist abhängig von der Dauer des Bestehens der respiratorischen Abnormalität. Der wichtigste Vorgang bei der Vergiftung mit Salizylsäurederivaten ist also die Säure-Basen-Gleichgewichtsverschiebung, und BEKEMEIER (1960) unterscheidet grob 3 Stadien bei diesem Prozeß:

1. Respiratorische Alkalose durch Hyperpnoe (zentraler Stimulus) und kompensatorische Vermehrung der Alkali-Ausscheidung, was einen Anstieg des Urin-pH-Wertes bedingt. Die Alkali-Reserven sinken.
2. Umschlag der Alkalose in eine kompensatorische Acidose aufgrund von Störungen im Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel (Ketose). Dadurch sinken die erniedrigten Alkali-Reserven weiter. Die Hyperpnoe wirkt dem pH-Wert-Abfall entgegen, und der Urin-pH-Wert fällt.

3. Es kommt zur dekompensierten Acidose mit Absinken des Blut-pH-Wertes, weil die Atmung und andere Puffermechanismen den Anforderungen nicht mehr entsprechen können. Der Urin-pH-Wert ist sauer, und insbesondere die Titrationsacidität steigt an.

Häufige Begleiterscheinung bei diesen Vergiftungen ist die Dehydration und eine folglich bestehende Oligurie (PROWSE und Mitarbeiter 1970, GHOSE und Mitarbeiter 1964). Direkte Nierenstörungen sind ungewöhnlich, doch sind z.B. akute tubuläre Nekrosen beschrieben worden. GHOSE und Mitarbeiter (1964) und BEVERIDGE und Mitarbeiter (1964) schildern Fälle mit akutem Nierenversagen und Tod. Bei den Urinbefunden sind auch Ketonurie und Albuminurie häufig beschrieben (NN 1957). Bei allen solchen Vergiftungen kommt es anfangs zu verminderter Amonium-Ausscheidung im Urin, Bicarbonat und Kalium werden vermehrt ausgeschieden, Natrium und Chlorid gering vermindert. Nach ca. 72 Stunden kommt es dann zu geringem Anstieg der Amoniumausscheidung. Kalium und Bicarbonat werden vermindert und Natrium und Chlorid gering erhöht ausgeschieden. Der Urin-pH-Wert fällt dabei von ca. 7,0 bis 7,5 auf etwa 5,0 bis 5,5 (NN 1957).

Die Todesursachen bei diesen Vergiftungen sollen häufig ein respiratorisches Versagen (NN 1957), aber auch massive Hämolysen, akutes Nierenversagen, Bronchopneumonie, Herzversagen und pulmonales Oedem sein (BEVERIDGE und Mitarbeiter 1964).

fb) Vergiftungen bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern

Auch bei Säuglingen und Kleinkindern kommt es zu schweren Säure-Basen-Gleichgewichtsstörungen und oft unklaren Beziehungen zwischen den sich ergebenden Symptomen und dem vorhandenen Serumspiegel (BROWN und Mitarbeiter 1967, GODFREY 1969). Der Urin enthält meist schwach positiv Albumine, Azeton und Acetessigsäure. Im Blut ist der Hämatokrit vermehrt, die Erythrocyten sind vermehrt, und das Hb zeigt ebenfalls erhöhte Werte. Die Prothrombinzeit ist oft verkürzt, der $p\text{CO}_2$ ist vermindert und der $p\text{O}_2$ vermehrt (GODFREY 1969).

Wenn es sich um iatrogene Vergiftungen handelt, sind die Kinder meist durch die vorausgehende fieberhafte Erkrankung dehydriert, und oft besteht eine Oligurie (STERNE 1959). Wenn eine unadäquate Nierenausscheidung vorliegt, zum Beispiel auch bei praenatal vergifteten Neugeborenen, ist die Drogenausscheidung unvollständig und vermindert, und wenn diese verminderte Ausscheidung noch mit einer Überdosierung einhergeht, entwickelt sich die Symptomatik schnell und dramatisch (EARLE 1961).

Ausgeprägte Alkalosezustände werden im wesentlichen nur bei älteren Kindern und Erwachsenen beobachtet und selbst dort nicht regelmäßig. Bei Säuglingen und Kleinkindern treten sie aufgrund der allgemeinen Disposition zur Ketose sehr selten auf. Hier steht von Anfang an die Acidose mehr im Vordergrund, und diese kann beim Säugling durch die häufig vorausgegangene Dyspepsie noch verstärkt werden (BEKEMEIER 1960).

Die Salizylsäurederivate haben verschiedene toxische Manifestationen an einigen Organen: nach SCHWARZ und LANDRY (1965) führt auch beim Kind anfangs eine Stimulation des Respirationszentrums zu einer systemischen respiratorischen Alkalose. Klinisch kommt es dann beim Kleinkind schnell zum Wechsel von diesem Stadium, das eine unterschiedliche, aber meist sehr kurze Dauer hat, zu einer Phase, in der die metabolische Acidose vorherrscht. Die beiden Autoren konnten nachweisen, daß der Hauptfaktor für die Ausbildung dieses Stadiums die exzessive Produktion von organischen Säuren ist und zwar von Ketosäuren und organischen Säuren aus dem Krebszyklus. Bei 15 Kindern zwischen 1 und 5 Jahren mit Serumspiegeln an Salizylsäurederivaten zwischen 40,0 und 75,0 mg% stellten sie verschiedene Grade systemischer metabolischer Acidose fest, mit Übereinstimmung im Grad der CO_2 -Senkung. Die Ausscheidung der Gesamt-organischen-Säuren war stark erhöht, zwischen 0,8 und 10 mÄqu. pro kg Körpergewicht pro Tag. Zwischen Acidurie und Serumspiegel bzw. zwischen der Schwere der metabolischen Acidose und der Acidurie bestand allerdings kein Zusammenhang. Der Mechanismus läuft ebenfalls über die Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung. Die Krebszyklus-Enzyme α -Ketoglutar-Dehydrogenase und Succinyl-Dehydrogenase werden gehemmt, und die Oxydation der Fettsäuren und Succinaten wird unterdrückt. Die Anhäufung dieser Krebszyklus-organischen Säuren und Keto-Säuren erklärt die metabolische Acidose.

Die physiologischen Puffer werden verdrängt (durch den niedrigeren pKa-Wert), bis sie metabolisiert und ausgeschieden werden. Die Säure-Produktionsrate übersteigt den Nieren-Kompensationsmechanismus und führt zur schweren metabolischen Acidose. Der primäre schädigende Effekt der Salizylsäurederivate auf die Nierentubuli besteht also auch in einer Amino-Acidurie.

Bei Sektionen sind meist keine darstellbaren Veränderungen vorhanden, die die Letalität erklären oder die diagnostisch für Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten verwertbar sind. Da bei kleinen Kindern das biochemische Bild auch von schweren Infektionen beeinflusst worden sein kann, ist es außer bei schweren, alleinigen Drogenvergiftungen häufig nicht möglich, sicher zu beurteilen, ob ein Kind durch die Intoxikation gestorben ist oder durch die Begleiterkrankung.

Bei den iatrogenen Vergiftungen ist der Zeitfaktor mitentscheidend, das heißt die Dauer, während der das Kind der Drogenzufuhr ausgesetzt war. Daher muß entweder vermieden werden, daß der Körpergehalt an Salizylsäurederivaten in einen toxischen Bereich kommt, oder die Vergiftungszeichen müssen frühzeitig erkannt werden, um eine gute Prognose zu haben.

Schwindel und Übelkeit, die von Erwachsenen häufig angegeben werden, lassen sich bei Kindern nur selten und schwierig nachweisen (CRAIG und Mitarbeiter 1966). Die Hyperventilation bei Kindern ist tief und ununterbrochen und entspricht einem Lufthungertyp oder Kussmaul-Typ.

Verwechslungsmöglichkeiten bei solchen Vergiftungen bestehen mit dem Coma diabeticum (CRAIG und Mitarbeiter 1966, BEKEMEIER 1960) und Virus-Encephalitiden (NN 1963). Bei der Intoxikation besteht

neben der Glukosurie und Hyperpnoe meist nur eine Hyperglykämie von 200 bis 300 mg%. Auch die Azetonkörperausscheidung im Urin, die gerötete warme Haut, das Sinken des Augendruckes und die Hypokaliämie werden bei beiden Erkrankungen beobachtet.

g) Toxizität, Mortalität, Letalität

Die Toxizität der verschiedenen Salizylsäurederivate ist unterschiedlich, wie auch die Ansichten über den Grad der Toxizität zwischen den einzelnen Autoren schwanken. Am einheitlichsten sind die Ansichten bei Salizylsäure-Methylester, welcher von den meisten Autoren von allen Salizylsäurederivaten als am meisten toxisch angesehen wird (FAY 1969, KLOSS und Mitarbeiter 1967, RENTSCH und Mitarbeiter 1959, BEKEMEIER 1960 und viele andere). Der Grad der Vergiftung soll jedoch in der Hauptsache vom Betrag der freien Salizylsäurederivate im Körper abhängen (GODFREY 1969).

Es gibt keine exakte Dosis letalis für Salizylsäure und ihre Derivate, und Angaben in dieser Richtung sind nur empirisch gefundene Näherungswerte. Bei Kindern können zum Beispiel schon therapeutische Dosen toxisch wirken, und Todesfälle wurden schon nach 2 g-Dosen gesehen (RENTSCH 1969). Erwachsene dagegen vertragen meist 15- bis 30 g-Dosen ohne letalen Ausgang.

Die größere Gefährlichkeit des Wintergrünöls (Salizylsäure-Methylester) beruht scheinbar mehr auf seiner gut riechenden, flüssigen Herstellungsform und dem hohen Gehalt an Salizylsäure-Methylester, der meist 90 % beträgt. Von Salizylsäure-Methylester werden nämlich meist größere Mengen aufgenommen. Ein Schluck Wintergrünöl entspricht

etwa 5 bis 10 g Salizylsäure-Methylester, was in der Wirkung etwa 10 bis 20 Tabletten Azetylsalizylsäure à 0,5 g gleichkommt. Nach den Untersuchungen von BEKEMEIER (1960) liegen bei Kindern die versehentlich aufgenommenen Mengen Salizylsäure-Methylester auch deutlich höher als die von Azetylsalizylsäure. Nach HALLE und Mitarbeitern (1969) können schon 4 ml Wintergrünöl für ein Kind tödlich sein, nach KLOSS und Mitarbeitern (1967) auch schon geringere Mengen.

KLOSS und Mitarbeiter (1967) geben die Letalität der unbehandelten Salizylsäure-Methylester-Vergiftungen mit etwa 60 % an, und auch RENTSCH (1969) stellte fest, daß etwa 40 bis 60 % der beschriebenen Salizylsäure-Methylester-Vergiftungen bei Kindern letal verlaufen. Dagegen gibt BEKEMEIER (1960) die Gesamtlealität für Salizylsäure-Methylester anhand einer großen Literaturstudie nur mit 4,2 % an.

Die Vergiftungssymptome sind bei den verschiedenen Salizylsäurederivaten ziemlich gleich. Nur bei Salizylsäure-Methylester-Vergiftungen sollen die gastro-intestinalen Erscheinungen überwiegen (NN 1957). Nach Angaben dieser Schrift und nach BEKEMEIER (1960) sind die Toxizitätsgrade der wichtigsten Salizylsäurederivate untereinander wie folgt:

Azetylsalizylsäure ist eineinhalb bis zweimal so toxisch wie Natriumsalizylat.

Salizylsäure-Methylester ist etwas giftiger als reine Salizylsäure.

Salizylsäure ist zweimal so giftig wie Natriumsalizylat.

Salizylsäure-Methylester ist geringfügig toxischer als Azetylsalizylsäure.

Salol ist viel weniger toxisch als sämtliche anderen Salizylsäurederivate, aber therapeutisch ziemlich wertlos und wird daher kaum angewandt.

Cholin-Salizylat ist nur geringfügig weniger bis gleich toxisch wie Azetylsalizylsäure.

Natriumsalizylat ist geringer toxisch als Azetylsalizylsäure (NN 1957).

Folgende Angaben über die Dosis letalis (DL) oder die halbe Dosis letalis (DL 50) waren zu finden:

für Azetylsalizylsäure:

- DL ca. 20 - 33 g (NN 1957)
- DL ca. 20 g (FONTANETTA 1965)
- DL 50 bei Kindern bis zu 5 Jahren
- 0,5 (0,32 bis 0,78) g pro kg Körpergewicht (BEKEMEIER 1960)
- DL 50 bei Erwachsenen 18 - 60 Jahre
- 0,7 (0,58 bis 0,97) g pro kg Körpergewicht (BEKEMEIER 1960)

für Salizylsäure-Methylester:

- DL bei Kindern
- 4 - 8 ml (entspricht 1 - 2 Teelöffel)
(RENTSCH 1959)

Bei Kindern ist die DL durchschnittlich geringer als bei Erwachsenen oder Jugendlichen, dagegen sind Kinder - gemessen an der Dosis pro kg Körpergewicht - relativ tolerant gegenüber Salizylsäurederivaten, wie BEKEMEIER (1960) mit seiner tabellarischen Aufstellung der letal bzw. nicht letal ausgegangenen Vergiftungsfälle in bezug auf die eingenommene Dosis in g/kg Körpergewicht darstellte:

Dosis	g/kg Körper- gew.	0,16	0,22	0,29	0,38	0,50	0,66	1,00	2,00
Kd.bis 5 J. überl.	8	7	6	5	2	1	2	1	
gestorb.	-	1	3	2	2	-	-	-	
Erw.18-60 J.überl.	-	2	5	6	9	3	1	1	
gestorb.	-	-	-	1	6	1	-	-	

Die Letalitätsrate bei Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten ist altersabhängig und variiert zwischen 1 und 6 % (LAWSON und PROUDFOOT 1969, NN 1969). Bei den klinisch schweren Fällen liegt die Letalität nach den Angaben von BEKEMEIER (1960) für die Azetylsalizylsäure bei 10,7 % und für Salizylsäure-Methylester bei 49,4 %. Daraus folgt für beide Substanzen zusammen eine Letalitätsrate von 18,8 % bei schweren Fällen. Die Letalität sämtlicher Fälle für alle Salizylsäurederivate zusammen liegt dagegen viel niedriger.

Die Literaturangaben über die Gesamt-Letalität schwanken um 0,58 % bis 0,44 % bis 0,83 % (BEKEMEIER 1960), was einem Mittelwert von 0,6 % entspricht. Für Salizylsäure-Methylester allein ergibt sich eine Gesamt-Letalität von 4,2 % (leichte und schwere Fälle zusammen).

Bezüglich der Höhe der Serumwerte von Salizylsäurederivaten hatten bei BEVERIDGE (1964) sämtliche Patienten, die nach Intoxikationen mit Salizylsäurederivaten verstarben, Serumwerte von über 100 mg%, und DONE (1960) gibt an, daß alle Fälle mit Serumspiegeln von über 160 mg% ohne Behandlung absolut tödlich verlaufen.

Die Mortalität = Sterblichkeit = Sterbefälle pro Gesamtbevölkerung, die nach der Formel (Sterbefälle x 10.000) : mittlere Bevölkerungszahl berechnet wird, ist für die Salizylsäurevergiftungen uninteressant.

BROWN (1967) gibt die Häufigkeit der Vergiftungen für den anglo-amerikanischen Bereich mit einer auf 2500 Erwachsene an, wovon allerdings 2/3 leichte Vergiftungen sind.

h) Wichtige Meßwerte

ha) Serumspiegel

Der Bereich der therapeutischen Serumspiegel bei Erwachsenen reicht - wie oben schon erwähnt - bis 25 bis 30 mg%. Bei Kindern wird ab 30 mg% der toxische Bereich überschritten, bei Erwachsenen ab 50 mg%. (vergleiche auch vorangegangene Kapitel). Die meisten, das heißt schwachen, Vergiftungen mit geringer Symptomatik spielen sich im Bereich bis 35 mg% ab, und selten werden Werte über 75 mg% festgestellt (BROWN 1967). Bei perinatal vergifteten Säuglingen werden meist Serumspiegel bis maximal 35 mg% beobachtet, da es sich meist um die Einnahme therapeutischer Dosen Azetylsalizylsäure oder anderer Salizylsäurederivate durch die Schwangere handelt und beim Neugeborenen der gleiche Serumspiegel gefunden wird wie bei der Mutter.

Die empirischen Einteilungen der Vergiftungsschweregrade nach den gefundenen Serumspiegeln sind bei den einzelnen Autoren sehr unterschiedlich. SCHLEGEL und Mitarbeiter (1966), die von Fällen mit 75 mg% bis 150 mg% als schwere Vergiftungen berichteten, hatten auch Fälle bis 75 mg%

ohne "Salizylismus"-Symptomatik, und LAWSON und PROUDFOOT (1969) bezeichneten Fälle über 60 mg% als schwere Vergiftungen und Fälle unter 60 mg% als mittlere Vergiftungen. Diese Angaben beziehen sich auf die Salizylsäurederivate mit Ausnahme von Aslizylamid.

DONE (1960) gibt ebenfalls eine nach Salizylsäure-Serumspiegel gestaffelte Schweregrad-Einteilung, allerdings unter Zugrundlegung bestimmter Voraussetzungen (siehe folgendes Kapitel).

hb) S_0 -Wert
_ _ _ _

DONE machte in seiner Arbeit von 1960 deutlich, daß die Größe, die den stärksten Einfluß auf die Beziehung zwischen Serumgehalt an Salizylsäurederivaten und Schwere des Vergiftungszustandes hat, der Zeitraum seit der Drogenaufnahme ist. Wenn zum Beispiel ein Patient mit einem Serumspiegel von 50 mg% 3 Stunden nach der Drogenaufnahme gesehen wird, zeigt er ein weniger schweres Krankheitsbild als ein anderer Patient mit einem gleich hohen Serumspiegel, der erst 10 oder 12 Stunden nach der Einnahme erscheint. Es besteht also nur eine direkt proportionale Beziehung zwischen der Schwere des Vergiftungsbildes und dem maximalen, das heißt kurz nach der Einnahme erreichten Serumspiegel an Salizylsäurederivaten. Um die variable Größe "Zeit seit Einnahme der Droge" mit zu berücksichtigen, berechnete DONE nun anhand der Halbwertszeiten den sogenannten S_0 -Wert, das heißt den Serumgehalt an Salizylsäurederivaten zur Null-Zeit = Einnahmezeitpunkt. Definitionsgemäß bedeutet der S_0 -Wert den Serumspiegel, der erreicht würde, wenn die eingenommene Menge Salizylsäurederivat auf einmal

in den Kreislauf gelangt. Da dieses wegen der Resorptionsvorgänge nicht möglich ist, fällt der berechnete S_0 -Wert bei oraler Zufuhr immer etwas höher aus als der wirklich erreichte maximale Serumspiegel. Weitere Voraussetzung zur Anwendung des S_0 -Wertes ist, daß es sich um eine einmalige Einnahme von Salizylsäure oder eines ihrer Derivate handelte, und daß seit der Einnahme mindestens 6 Stunden vergangen sind. Messungen der Serumspiegel in den ersten 6 Stunden nach der Einnahme geben ohnehin den maximalen Serumwert wieder, und eine S_0 -Berechnung erübrigt sich.

Die S_0 -Berechnung nach DONE stützt sich auf die Annahme einer Ausscheidungskinetik erster Ordnung bei hoher Salizylsäure-Zufuhr, was von den meisten anderen Autoren für diesen Konzentrationsbereich ebenfalls anerkannt wird. Da die Bestimmung des Serumspiegels an Salizylsäurederivaten zu einer bestimmten Zeit in der postabsorptiven Phase nach der Gleichung $\log S = \log S_0 + bT$ erfolgen kann (DONE 1960), wobei

S = Salizylsäurederivat-Serumspiegel in mg/100 ml

S_0 = extrapolierte Serumspiegel zur Null-Zeit

b = Neigung der Regressionskurve, hier = -0,015

T = Zeit seit Einnahme

ist, folgt der Null-Zeit-Serumspiegel = S_0 aus der Gleichung

$$\log S_0 = \log S - bT \quad (b^* = -0,015)$$

$$\log S_0 = \log S + 0,015 T$$

* Der Wert b wurde von DONE als Mittelwert bei der Bestimmung der Halbwertszeit von 17 Patienten ermittelt.

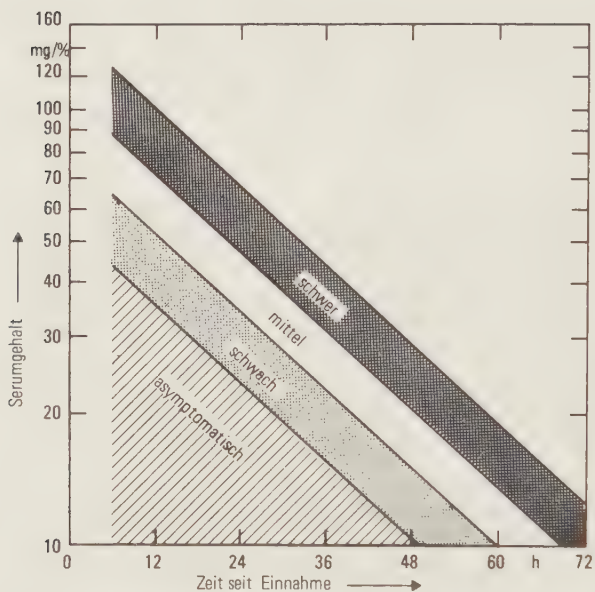


Abb. 15: Nomogramm nach DONE 1960 zur Einstufung von Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten unter Berücksichtigung des Zeitabstandes zwischen Einnahme der Droge und Messung des Serumspiegels

DONE (1960) zeigte an einem Patientengut von 38 Personen mit reinen Vergiftungen nach Einnahme von Salizylsäurederivaten zunächst die typische Diskrepanz zwischen Serumspiegel und Symptomatik und dann, nach Berechnung der S_o -Werte, eine hervorragende Übereinstimmung zwischen Symptomatik und S_o -Werten auf. Gewisse Fehler und Überschneidungen der Schweregrad-Stufen sind allerdings wegen der individuell bedingten Störfaktoren, wie Krankheit, Alter, Salizylsäurederivat, schon begonnene antitoxische Therapie usw., unvermeidbar. Auch stark vom Mittelwert abweichende Halbwertszeiten ($\rightarrow$ Änderung von b) können zu falschen S_o -Werten führen. Das Nomogramm, das DONE nach seiner S_o -Berechnung zur Beurteilung von Vergiftungen mit Salizylsäure und ihren Derivaten aufstellte, darf daher nicht zu schematisch angewandt werden. Notfalls muß, vor Beginn der Behandlung, die individuelle Halbwertszeit bestimmt und erst danach der entsprechende S_o -Wert berechnet werden (siehe auch Abb. 15). Durch Zugrundelegen der S_o -Werte kann folgende Schweregradskala für Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten aufgestellt werden (nach DONE 1960):

S_o in mg%

bis 50	keine Vergiftung
50 bis 80	schwache Vergiftung
80 bis 100	mäßige Vergiftung
über 110	schwere Vergiftung
über 160	meist letal

Andere Autoren (CUMMINGS und Mitarbeiter 1964) kamen auf anderen Berechnungswegen mit Hilfe des "Salizylatraumes" ebenfalls zu S_o -Werten, die mit denen von DONE übereinstimmten (siehe auch früher S. 59).

hc) Halbwertszeit und Blutspiegelverlauf

Die Halbwertszeit, das heißt die Zeit, bis z.B. der Serumgehalt an Salizylsäurederivaten um 50 % abgefallen ist, ist für die Prognose der Behandlung von Vergiftungen mit diesen Drogen ein wichtiges Kriterium, da die schnelle Entfernung der Salizylsäurederivate aus dem Kreislauf bzw. aus dem Körper die einzige wirksame Therapie darstellt.

Die Azetylsalizylsäure hat, wie oben schon erwähnt, eine sehr kurze Halbwertszeit. Der Abbau der Azetylsalizylsäure zu Salizylsäure erfolgt zum Teil schon im Magen-Darm-Trakt, und nach der enteralen Resorption wird durch die Leberpassage ein weiterer Teil Azetylsalizylsäure zu Salizylsäure abgebaut. Die Halbwertszeit beträgt nach therapeutischen Dosen 15 Minuten (ROWLAND und RIEGELMAN 1968).

Die Elimination des Folgeproduktes der Azetylsalizylsäure, der Salizylsäure, erfolgt wesentlich langsamer. Bei niedrigen Plasmakonzentrationen (etwa 0,3 g-Dosen) erfolgt sie mit einer Halbwertszeit von 2 bis 3 Stunden (LEVY 1965). Nach mittleren und höheren Dosen kann man keine konstante Halbwertszeit angeben, da die Elimination nicht der Kinetik erster oder nullter Ordnung folgt (LEVY 1965, BEDFORD, CUMMINGS und MARTIN 1965 und LEVY 1964).

Diese Änderung der Halbwertszeit mit steigender Dosis beruht, wie früher schon gesagt, auf den unterschiedlichen Ausscheidungs- bzw. Eliminationsmechanismen bei verschiedenen hohen Plasmakonzentrationen, wie im Kapitel Metabolismus und Eliminationskinetik ausgeführt.

Je höher die Dosierung und je höher der Plasmaspiegel ist, desto langsamer erfolgt die relative Elimination, und es können Halbwertszeiten von 20 Stunden und darüber erreicht werden (siehe oben). Auch verschiedene Resorptionsgeschwindigkeiten verschiedener Drogenformulationen können daher die Halbwertszeit beeinflussen, da bei schneller Resorption die Eliminationsvorgänge früher nach erster Ordnung erfolgen als zum Beispiel bei langsamer Resorption. Eine Verlängerung der Halbwertszeit kann auch dann erfolgen, wenn die Resorption von Salizylsäurederivaten aus dem Magen-Darm-Trakt noch anhält (MORGAN und Mitarbeiter 1965).

Neben den Halbwertszeiten nach therapeutischen Dosen von Salizylsäurederivaten, die nach den meisten Autoren mit 2,4 Stunden bei 0,3 g Azetylsalizylsäure (NN 1969) oder 7,0 Stunden bei 1,0 g Azetylsalizylsäure (NN 1969) und 6,1 Stunden bei 1,3 g Azetylsalizylsäure-Dosen (LEVY 1967) angegeben werden, liegen die Werte nach sehr hohen Dosen bis hinauf in den toxischen Bereich meist bis 19 bis 20 bis 24 Stunden.

Die meisten Literaturangaben stützen sich bezüglich der Angabe der Halbwertszeiten auf Mittelwerte. Bei Einzeluntersuchungen sind jedoch sehr starke Schwankungen feststellbar. MATTILA und TAKKI (1967) fanden z.B. nach therapeutischen Mengen (2,0 g Azetylsalizylsäure) Zeiten zwischen 1,3 bis 16,2 Stunden bei den verschiedenen Untersuchungspersonen. Der Mittelwert ergab 7,5 Stunden $\pm$ 1,2 Stunden.

Für toxische Dosismengen werden meist Werte um 20 Stunden angegeben:

PROWSE und Mitarbeiter 1970:	Halbwertszeit 20 Std. nach toxischen Dosen oral, ohne Therapie (MW)*
LEVY 1967	: Halbwertszeit 19 Std. nach 10 - 20 g-Dosen oral, ohne Therapie (MW)
NN 1969	: Halbwertszeit 19 Std. nach 10 - 20 g-Dosen oral, ohne Therapie (MW)
DONE 1960	: Halbwertszeit 20 Std. nach toxischen Dosen oral, ohne Therapie (MW) bzw. 15 - 29 Std. - Gesamtbereich der Halbwertszeiten bei den untersuchten Testpersonen
CUMMINGS und Mitarbeiter 1964:	Halbwertszeit 24 Std. nach toxischen Dosen oral, ohne Therapie (MW)

Unter therapeutischen Maßnahmen können die Halbwertszeiten beträchtlich verkürzt werden, wobei die Art der Therapie eine wesentliche Rolle spielt (siehe auch später unter Kapitel Therapie). Hier werden Zeiten von 5,6 Stunden (SAVAGE und Mitarbeiter 1969), 7,5 Stunden (CUMMINGS und Mitarbeiter 1964) oder 6,3 Stunden bei MORGAN und Mitarbeitern (1969) angegeben, die bei ihren Untersuchungen auch feststellten, daß nach manchen uneffektiven Therapieformen Halbwertszeiten von 11,2 bis 17,8 Stunden beobachtet wurden.

Die meisten Angaben über die Halbwertszeiten beziehen sich auf Azetylsalizylsäure als dem meist gebräuchlichen Salizylsäurederivat. Bei LEVY (1965) sind jedoch auch Werte der anderen Derivate für den therapeutischen Bereich zu finden:

Natriumsalizylat	0,25 g	iv.	2,4 Std.
Salizylsäure	1,3 g	iv.	6,1 Std.
Natriumsalizylat	10 - 20 g	iv.	19,0 Std.
Aspirin	1,0 g	oral	5,0 Std.
Aspirin	1,3 g	oral	6,1 Std.

* MW = Mittelwert

1) Beeinflussende Faktoren

Wichtig für den Verlauf einer Vergiftung mit Salizylsäurederivaten sind verschiedene Faktoren, die auf Resorption, Toxizität, Elimination und Metabolismus dieser Verbindungen Einfluß haben.

Salizylsäure-Methylester zum Beispiel verzögert die Magenentleerung, was eine verlangsamte Resorption und eine noch erfolgreiche Magenspülung bzw. induziertes Erbrechen nach 4 bis 6 Stunden zur Folge hat (KLOSS 1967). Diese Wirkung haben aber auch in geringerem Maße die anderen Salizylsäurederivate. Bei einem Fall, berichtet von MATTHEW (1969) konnten bei einem Patienten, der 65 g Azetylsalizylsäure einnahm, nach 9 Stunden noch 20 g Azetylsalizylsäure durch Magenwäsche zurückgewonnen werden.

Bei Neugeborenen, die perinatal Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten davongetragen haben, meist mit relativ niedrigen Plasmaspiegeln bis ca 35 mg%, spielt die noch ungenügende Nierenfunktion eine große Rolle, und die Plasmakonzentrationen fallen nur sehr langsam ab (EARLE 1961).

Bei Kindern und Kleinkindern, die oft iatrogen vergiftet sind, spielt die häufige Dehydration durch die vorangegangene Erkrankung mit der oft folgenden Oligurie eine entscheidende Rolle, und sie weisen daher eine höhere Letalitätsrate auf als gesunde, akzidentell vergiftete Kinder (STERNE 1959, NN 1967, NN 1967, CRAIG und Mitarbeiter 1966).

Von den 67 akzidentell vergifteten Kindern bei CRAIG und Mitarbeitern (1966) starben 2, von den 12 therapeutisch vergifteten Kindern starben 6.

Auch bei RILEY und WORLY (1956) fand sich bei 13 akzidentellen Vergiftungen kein Todesfall, aber 5 Todesfälle bei den 23 therapeutischen Vergiftungen.

In einer Veröffentlichung (NN 1963) über 79 Vergiftungsfälle mit Salizylsäurederivaten wurden von den akzidentell vergifteten Kindern alle, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einnahme der Droge behandelt wurden, gerettet. Dagegen wurden alle therapeutisch vergifteten Kinder, die in den letzten 24 Stunden vor Behandlungsbeginn noch Aspirin bekommen hatten, verloren.

BROWN und Mitarbeiter (1967) sind der Ansicht, daß Plasmakonzentrationen von Salizylsäurederivaten über 75 mg% selten sind, da die Drogenmenge, die absorbiert werden kann, durch das einsetzende Erbrechen, das bei Überdosierungen sehr häufig beobachtet wird, begrenzt werde. Auch der einsetzende Pylorospasmus schränke die Absorption ein und mache außerdem auch nach mehreren Stunden Magenspülungen noch erfolgreich (siehe auch oben). Direkt nach Magenspülungen kann der Plasmaspiegel um etwa 5 bis 10 mg% ansteigen wegen der Einschwemmung von Drogenanteilen vom Magen in den Darm und wegen der verbesserten Resorption durch die erfolgte Auflösung.

Auch eine Idiosynkrasie, gegen Azetylsalizylsäure zum Beispiel, kann bei meist kleinen Dosen eine dramatische Symptomatik hervorrufen, sogar mit letalem Ausgang. Todesfälle treten aber nur im Verhältnis 3 auf 1000 Unverträglichkeitsfälle auf.

Schon bestehende Leiden, wie zum Beispiel Asthma, können durch Einnahme von Salizylsäurederivaten kompliziert werden. Bei 16 % aller Asthmatiker kann durch Azetylsalizylsäure ein Anfall ausgelöst werden (NN 1957).

Schwere Acidose mit Elektrolytstörung, Coma und Nierenversagen - Peritonealdialyse oder Hämodialyse

jb) Allgemeine Therapierichtlinien für Erwachsene und Kinder

Die obige Übersicht ist zur groben Orientierung gedacht, für einen praktizierenden Arzt zum Beispiel. Bei schweren Vergiftungen, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, sind zwei Maßnahmen von besonderer Wichtigkeit:

1. Möglichst schnelles Entfernen der Salizylsäure und ihrer Derivate bzw. Metaboliten aus dem Körper,
2. Bekämpfung des entgleisten Säure-Basen-Gleichgewichtes.

Dazu ist einmal eine schnelle Soforttherapie notwendig, um den Zeitverlust gering zu halten, und zum anderen eine aufwendige klinische und labortechnische Untersuchung im weiteren Verlauf der klinischen Behandlung.

Zu den Sofortmaßnahmen gehört in erster Linie die Magenentleerung, sofern dies aufgrund des Zeitintervalles noch sinnvoll erscheint. Über die Art der Magenentleerung gehen die Meinungen auseinander. Empfohlen werden die Magenspülung, die Magenwäsche oder das induzierte Erbrechen (GODFREY 1969, HALLE und Mitarbeiter 1969, LEIKIN und Mitarbeiter 1967 und andere). Manche Autoren halten Magenspülungen oder Erbrechen für gefährlich, vor allem wegen der Aspirationsgefahr. Angaben über Erfolge der Magenentleerungstherapie liegen jedoch in großer Zahl vor (zum Beispiel PROWSE und Mitarbeiter 1970): Die mittlere Rückgewinnung an Salizylsäurederivaten aus dem Erbrochenen betrug bei ihnen 38 % (0 bis 81 % nach 3,8 Stunden - Mittelwerte).

jc) Therapiearten

Wir können bei den klinischen Behandlungsmethoden der schweren Vergiftungen zwei große Gruppen unterscheiden: Die Hämodialyse oder die Peritonealdialyse auf der einen Seite, die jedoch nicht immer und überall durchführbar sind, sowie auch die Austauschtransfusion und auf der anderen Seite die Ausscheidungsforcierung der Salizylsäurederivate und ihrer Metaboliten auf natürlichem Wege durch Diuresemaßnahmen und Alkalisierung des Urins.

Die Hämodialyse stellt zweifellos die Therapie der Wahl dar, ist jedoch sehr aufwendig und nicht überall durchführbar. Die Peritonealdialyse wäre als Alternative anwendbar, jedoch hat sich auch die forcierte alkalische Diurese als einfache und sichere Maßnahme erwiesen, da bei der Alkalisierung des Urins die Ausscheidung stark erhöht ist (LAWSON und PROUDFOOT 1969).

Zur Alkalisierung haben sich das Natriumbicarbonat oder Natriumlaktat als am wirkungsvollsten erwiesen (LAWSON und PROUDFOOT 1969, MORGAN und Mitarbeiter 1969, BEVERIDGE und Mitarbeiter 1964). Dagegen werden zur Diuresesteigerung verschiedene Möglichkeiten angegeben, angefangen von der Wasserdialyse über Mannit, Acetazolamid (Diamox), hypotone Lösungen, Dextrose, Laevulose und anderes (SAVAGE und Mitarbeiter 1969, MORGAN und Mitarbeiter 1969, LAWSON und PROUDFOOT 1969, BEVERIDGE und Mitarbeiter 1964). Über die Wirksamkeit der forcierten alkalischen Diurese gibt es eine große Zahl von Veröffentlichungen (z.B. LAWSON und PROUDFOOT 1969, BEVERIDGE und Mitarbeiter 1964 und viele andere), und es werden Eliminationshalbwertszeiten von 6,3 Stunden nach

Acetazolamid plus Alkaligaben (MORGAN und Mitarbeiter 1969) und von 5,6 Stunden nach Bicarbonat und Salzen und 0,5prozentigen Dextrosegaben angegeben (SAVAGE und Mitarbeiter 1969) gegenüber 20 bis 24 Stunden bei unbehandelten Fällen (CUMMING und Mitarbeiter 1964). Vor der Anwendung von Acetazolamid zur Diureseanregung wird neuerdings gewarnt, da nach neueren Erkenntnissen die meist bestehende metabolische Acidose hierdurch verstärkt werden soll (NN 1969).

LAWSON und PROUDFOOT (1969) untersuchten die Wirksamkeit verschiedener Infusionsbehandlungen mit Diurese- und Alkalisierungsmaßnahmen bei Vergiftungsfällen und fanden folgende Ergebnisse:

Beziehung zwischen Plasmaspiegel-Abfall und Behandlungsform:

	t 2/3(Std.)*1)	t 1/3 (Std.)*1) (Mittelwerte)
a) orale Flüssigkeitsbehandlung	13	bis 24
b) forcierte Wasser-diurese*2)	8,0	bis 24
c) forcierte alkalische Diurese*3)	2,5	9,0
d) forcierte Cocktail-diurese*4)	5,1	18,0

*1) $\left. \begin{array}{l} t \ 2/3 \\ t \ 1/3 \end{array} \right\}$ = Zeitraum, bis Plasmagehalt an Salizylsäurederivaten und Metaboliten auf 2/3 (1/3) des Anfangswertes abgesunken ist.

*2) bei Therapie mit b) wurde infundiert : Lösung aus:
Wasser - Salz 0,9 % - 0,5 l } nacheinander ver-
- Laevulose 5,0 % - 0,5 l } abfolgt. Insges.
- Laevulose 5,0 % - 0,5 l } 2 l/Std. über
3 Std., später
KCl-Zusatz

*3) bei Therapie nach c) wurde alkalische Lösung infundiert:
Salz 0,9 % - 0,5 l } im Turnus 2 l/Std.
Laevulose 5,0 % - 0,5 l } über 3 Std. ge-
Na-bicarb. 1,26% - 0,5 l } geben, später
KCl-Zusatz

*4) siehe nächste Seite!

Das heißt, die Behandlungsarten a) und b) haben nur einen äußerst geringen Einfluß auf die Ausscheidungsbeschleunigung der Salizylsäure und ihrer Metaboliten. Dagegen bringen sowohl die Behandlung mit forcierter alkalischer Diurese als auch mit forcierter Cocktaildiurese günstige Ergebnisse. Außerdem dauerten die "Salizylismussymptome" bei den nach a) und b) behandelten Patienten über 24 Stunden an, die übrigen Patienten waren dagegen schon nach wenigen Stunden symptomlos.

Die Urinausscheidung der Salizylsäurederivate und ihrer Metaboliten, die ein wichtiger Parameter für die Beurteilung einer erfolgreichen Therapie ist, betrug bei diesen Versuchen 600 mg/Std., bei der alkalischen Behandlung aber nur 200 mg/Std. bei der Behandlung mit reiner Diurese. Die forcierte alkalische Diurese bringt also die effektivste Therapie und senkt den Plasmaspiegel am schnellsten.

Gefahren bei dieser Behandlung bestehen in der Übertransfundierung, meist bedingt durch ungenügende Nierenfunktion. Es sollen nach Literaturangaben zum Teil bis zu 8,0 und 12 Liter (GHOSE und Mitarbeiter 1964) infundiert worden sein.

Eine andere Gefahr bildet das Absinken des Serumkalium-Spiegels, weshalb manche Autoren empfehlen, den Infusionslösungen Kalium zuzufügen (LAWSON und PROUDFOOT 1969).

*4) (siehe vorhergehende Seite)

bei Therapie nach d) wurde Cocktail infundiert, bestehend aus:

Salz	0,9	%	-	0,5	l	} 2 l/Std. über 3 Std.
Laevulose	5,0	%	-	0,5	l	
Na-bicarb.	1,26	%	-	0,5	l	
KCl			-	3	g	

GHOSE und Mitarbeiter (1963) empfehlen, vor einer Urinalkalisierung immer zu untersuchen, ob eine metabolische Acidose vorliegt. Alkaligaben bei einer respiratorischen Alkalose können fatal wirken. Wenn möglich, sollte der arterielle $p\text{CO}_2$ - oder pH-Wert bestimmt werden und nur, wenn keine signifikante respiratorische Alkalose besteht, eine Infusionslösung mit Salzen (NaCl , KCl) und osmotischen Substanzen gegeben werden (Mannit, Dextrose, H_2O). Bei schlechter Nierenfunktion kann diese mit 25prozentiger Mannitlösung als Nierenstarter angegangen werden.

Nach PROWSE und Mitarbeitern (1970) soll die Mannit-Therapie trotz der erhöhten Urinmenge keine Erhöhung der Salizylsäure-Ausscheidungsrate zur Folge haben. Mannit-Gebrauch ist jedoch vorteilhaft, da eine Überhydrierung vermieden wird, und weil die Serum-pH-Wert- und Serum-Na-Schwankungen geringer sind.

Auch GHOSE und Mitarbeiter (1964) sehen die Nierenfunktionsstörung als Kontraindikation für eine Behandlung mit alkalischer osmotischer Diurese durch Mannit und Natriumlaktat an und fordern als Voraussetzung für die Anwendung dieser Behandlungsart die ständige Elektrolytkontrolle und Bestimmung des Säure-Basen-Status.

Serumspiegel an Salizylsäurederivaten über 100 mg% sind nach BEVERIDGE und Mitarbeitern (1964) eine absolute Dialyse-Indikation. Als klinische Begründungen müssen außerdem Bewußtseinstörung und comatöser Zustand des Patienten sowie Kreislaufkollaps oder fortgeschrittene Nierenerkrankung vorliegen. Bei Patienten, die nicht in diese Kategorie fallen, sollte eine forcierte Diurese durchgeführt werden, z.B. mit Glucoselösung + Natriumlaktatlösung i.v.

Wichtig für die Beurteilung der Vergiftungsschwere und die einzuschlagende Therapie sind Änderungen in den klinischen und biologischen Fakten bzw. die trotz Behandlung nicht stattfindenden Änderungen derselben und der Serumspiegel an Salizylsäurederivaten.

Bei Serumspiegeln über 70 mg% sollte man bei Erwachsenen die Vorkehrung für eine Haemodialyse treffen (BEVERIDGE und Mitarbeiter 1964) und sie dann anwenden, wenn sich die Bewußtseinslage verschlechtert, sich Zeichen eines Kreislaufkollapses einstellen, wenn der Serumgehalt über 100 mg% ansteigt, oder wenn er 2 Stunden nach einer Magenspülung noch weiter steigt oder sich eine Oligurie entwickelt.

Der Effekt der Urinalkalisierung, wobei ein pH-Wert von 7,5 bis 8,0 angestrebt wird, liegt in der verminderten Reabsorption von freier Salizylsäure. Durch die aktive Sekretion der Salizylsäure in die proximalen Tubuli contorti ist dort die Konzentration zunächst höher als im Blut. Da die Rückresorption der Salizylsäure abhängig ist von der Konzentrationsdifferenz an nicht-ionisierter Salizylsäure zwischen den distalen Tubuli contorti und dem umgebenden Blutplasma, wird mit steigendem pH-Wert die Rückresorption vermindert und damit die Ausscheidung erhöht. Da bei hohen Konzentrationen die Salizylsäure und ihre Metaboliten hauptsächlich als unveränderte Salizylsäure und Salizylglukuronide ausgeschieden werden, ist dieser pH-abhängige Salizylsäure-Ausscheidungseffekt besonders wirkungsvoll bei hohen Serumkonzentrationen. Unterhalb pH 6,0 wird Salizylsäure fast völlig rückresorbiert. Beim Übergang auf pH 8,0 wird die Salizylsäureausscheidung auf ein Vielfaches gesteigert.

Eine große Bedeutung muß also der Nierenfunktion beigemessen werden, wobei Urinvolumen und Zusammensetzung wichtig sind. GHOSE und Mitarbeiter (1964) schlagen zur Beurteilung die Blasenentleerung mit Katheter und Bestimmung von spezifischem Gewicht, Harnstoffkonzentration, Urinfluß, Urin-pH-Wert vor. BEVERIDGE und Mitarbeiter (1964) fordern eine Mindest-Urinausscheidung von 500 ml alkalischen Urins pro Stunde nach Therapiebeginn. Wenn diese Bedingung nicht erfüllt ist, soll eine Austauschtransfusion oder Dialyse-Therapie angewendet werden.

Die Austauschtransfusion kommt häufig bei Kindern zur Anwendung (LEIKIN und Mitarbeiter 1960), wenn die Serumspiegel sehr hoch sind (über 90 mg%) und nur mit einer ungenügenden Nierenfunktion gerechnet werden kann (STERNE 1959). Transfusionen vom 2 - 4fachen Blutvolumen bringen meist ein Absinken des Serumspiegels auf 47 % des ursprünglichen Wertes (Mittelwert) (LEIKIN und Mitarbeiter 1960).

Als schwerwiegendste Nebenerscheinungen sind die allergischen Reaktionen anzusehen, die jedoch meist zu beherrschen sind. Die Autoren (LEIKIN und Mitarbeiter 1960) sind der Ansicht, daß das 2fache Blutvolumen des Patienten als Austauschmenge notwendig ist, um eine effektvolle Therapie zu betreiben.

Vergleiche zwischen den therapeutischen Erfolgen nach Haemodialyse und forcierter alkalischer Diurese stellten DUKES und Mitarbeiter (1963) an zwei Patientengruppen an. Die Behandlung bestand einerseits in Haemodialyse mit künstlicher Niere und forcierter, nicht alkalischer Diurese, wobei eine Senkung der Serumspiegel von anfangs 60 bis 82 mg%

Tabelle II: Zusammenstellung der Ausscheidungswerte von Salizylsäurederivaten

und ihren Metaboliten im Urin (nach bzw. während der Therapie)								
Abkürzungen: ASS = Azetylsalizylsäure MeS = Salizylsäuremethylester S ₀ = Serumspiegel zur Nullzeit MW = Mittelwert S-Th = Therapie mit Salizylsäurederivaten iaVg = iatrogene Vergiftung								
Alter und Geschlecht	Zeit von Einnahme bis Therapiebeginn	Zeit seit Therapiebeginn oder Therapie-dauer	Menge u. Art d.Salizyl-säure-derivates	Gesamt-Salizyl-säure u. Metaboliten im Urin mg%/min od. g	freie Salizyl-säure im Urin mg/min	Urin pH	Urinfluß od.Menge ml/min od. ml	Plasmaspiegel an Salizyl-säurederivaten mg%
MORGAN u. POLAK 1969								
19 J. w	8 h	6.25h	33 g ASS	nach Brodie 4.2 g		7.93	7.2 ml/min	nach Trinder 51
35 J. m	12 h	6.5 h	40 g ASS	4.6 g		7.95	2.8 ml/min	54
28 J. w	12 h	7.0 h	ASS	4.8 g		7.95	2.6 ml/min	80
33 J. m	9 h	5.25h	ASS	2.2 g		7.95	4.0 ml/min	52
23 J. m	12 h	6.0 h	26 g ASS	3.9 g		7.83	4.3 ml/min	69
17 J. w	4 h	6.0 h	24 g ASS	6.0 g		7.85	7.0 ml/min	51
39 J. w	6 h	6.25h	33 g ASS	7.1 g		7.78	7.7 ml/min	77
24 J. m	6 h	6.25h	45 g ASS	6.5 g		7.85	5.0 ml/min	60
41 J. m	7.5 h	10.5 h	45 g ASS	9.8 g		7.65	6.3 ml/min	81)Haemodialyse-
21 J. w	5.5 h	8.0 h	33 g ASS	6.6 g		7.85	6.7 ml/min	88)Therapie
SAVAGE u. Mitarb. 1969								
36 J. m	1.5 h	15.0 h	90 g ASS	100-520 mg%/h			0.35-1.3 l/h	138
GHOSE u. JOEKES 1964								
18 J. m	18.0 h	50.0 h	32 g ASS	2.2-0.6g/6h			1.3-3.4 l/6h	90
47 J. m	18.0 h	50.0 h	32 g ASS	0.3-2.9g/6h			0.4-3.5 l/6h	66
46 J. m	4.0 h	10.0 h	42 g ASS				2.0 l/6 h	72, später 97 +
28 J. m	4.0 h	26.0 h	32 g ASS	1.0-4.2g/6h			2.1-7.0 l/6h	42

Alter und Geschlecht	Zeit von Einnahme bis Therapiebeginn	Zeit seit Therapiebeginn oder Therapiedauer	Menge u. Art d. Salizylsäure-derivates	Gesamt-Salizylsäure u. Metaboliten im Urin mg/min od. mg% od. g	freie Salizylsäure im Urin mg/min	Urin pH	Urinfluß od. Menge ml/min od. ml	Plasmaspiegel an Salizylsäurederivaten mg% S ₀ mg%
PROWSE u. Mitarb. 1970			üb. 25 g ASS	6.0 g/min			12.1 ml/min	35
			üb. 25 g ASS	11.9 g/min			17.3 ml/min	43
			ca. 8.8 g ASS	7.8 g/min			17.0 ml/min	33
			ca. 7.2 g ASS	10.4 g/min			11.7 ml/min	44
			ca. 30.1 g ASS	13.3 g/min			14.5 ml/min	67
			üb. 25 g ASS	10.1 g/min			14.5 ml/min	50
			üb. 25 g ASS	6.1 g/min			13.4 ml/min	44
			ca. 7.9 g ASS	12.9 g/min			13.3 ml/min	48
			ca. 4.1 g ASS	6.4 g/min			16.5 ml/min	21
			ca. 13.7 g ASS	8.0 g/min			15.3 ml/min	35
			ca. 37.1 g ASS	27.5 g/min			14.9 ml/min	76
			üb. 25 g ASS	7.7 g/min			14.4 ml/min	40
			ca. 8.0 g ASS	8.9 g/min			19.0 ml/min	45
			ca. 10.5 g ASS	10.6 g/min			18.5 ml/min	38
			üb. 25 g ASS	7.5 g/min			15.5 ml/min	38
			ca. 7.9 g ASS	11.6 g/min			13.3 ml/min	54
			ca. 40.3 g ASS	12.7 g/min			20.1 ml/min	52
			ca. 33.3 g ASS	9.8 g/min			18.6 ml/min	38
			üb. 25 g ASS	15.6 g/min			21.5 ml/min	62
			üb. 25 g ASS	10.4 g/min			20.1 ml/min	37
			üb. 25 g ASS	12.1 g/min			20.1 ml/min	30
			üb. 25 g ASS	13.7 g/min			18.9 ml/min	59

* innerhalb d. ersten 4 h gemessen, außerdem induz. Erbrechen

Alter und Geschlecht	Zeit von Ein- nahme bis Therapie- beginn	Zeit seit Therapie- beginn oder Therapie- dauer	Menge u. Art d. Salizyl- säure- derivates	Gesamt- Salizyl- säure u. Metaboliten im Urin mg/min od. mg% od. g	freie Salizyl- säure im Urin mg/min	Urinfluß od. Menge ml/min od. ml	Urin pH	Plasmaspiegel an Salizyl- säurederivaten mg%
<u>SCHLEGEL u. Mitarb. 1966</u>								
20 Mo.	m	19.5 h	10.8 g ASS	63.3-186.4 mg%		559 ml		Koma, † nach 54h
2 J.	m	10.25h	ASS	20-82 mg%		1.5 ml		Koma
19 J.	m	4 h	30.0 g ASS	405, 410 u. 61 mg%		1150 ml		
36 Mo.	w	25.5 h iavg	4.5 g ASS in 25.5 h	70.8-97mg%		119 ml		Koma
15 Mo.	m	21 h iavg	1.6 g ASS in 16 h	15.8mg%/24h		455 ml/ 24 h		Koma
<u>CUMMING u. Mitarb. 1964</u>								
16 J.	w	4 h	27.4 g ASS)			<u>MW</u> 8.9 ml/min/ 8 h		76
43 J.	m	14 h	28.4 g ASS)			10.8 ml/min		88
41 J.	w	3 h	19.4 g ASS)		13.4 mg/min (MW)	3.0 ml/min		55
58 J.	m	6 h	25.5 g ASS)			7.0 ml/min		84
18 J.	m	12 h	19.4 g ASS)			4.7 ml/min		63

Alter und Geschlecht	Zeit von Einnahme bis Therapiebeginn	Zeit seit Therapiebeginn oder therapiedauer	Menge u. Art des Salizylsäurederivates	Gesamt-Salizylsäure und Metaboliten im Urin oder mg% od. g	freie Salizylsäure im Urin mg/min	Urin pH	Urinfluß od. Menge ml/min od. ml	Plasma-spiegel an Salizylsäurederivaten mg%	therapiebedingter Plasmaspiegel, 1 h nachdem Urin pH alkalisch
WHITTEN u. Mitarb. 1961									
19 Mo.	w	15 min	ASS	2.8 mg/min	2.7	7.96	0.6 ml/min	34	59
21 Mo.	w	1.5 h	ASS	4.1 mg/min	3.7	7.20	2.4 ml/min	43	31
2 J.	w	10 min	ASS	2.6 mg/min	1.8	8.11	2.8 ml/min	28	15
2.5 J.	w	4 h	ASS	5.2 mg/min	4.5	7.65	1.4 ml/min	35	26
2.5 h	m	4 h	ASS	3.2 mg/min	3.2	7.50	0.6 ml/min	52	38
3 J.	m	30 min	ASS	2.7 mg/min	1.8	7.80	1.7 ml/min	38	32
3 J.	w	30 min	ASS	1.0 mg/min	0.8	7.89	0.6 ml/min	25	
3.5 J.	w	30 min	ASS	1.9 mg/min	1.9	7.80	3.1 ml/min	15	11
4 J.	w	3 h	ASS	2.7 mg/min	2.9	7.20	2.7 ml/min	30	21
19 Mo.	m	30 min	ASS	5.6 mg/min		7.37	1.4 ml/min	80	56
34 Mo.	w	5.5 h	ASS	4.5 mg/min		7.05	3.8 ml/min	54	33*
4 Mo.	w	48 h	ASS	0.4 mg/min		alle	0.2 ml/min	50	30
5.5 Mo.	w	iavg	ASS	0.4 mg/min			0.8 ml/min	30	21
15 Mo.	w	iavg	ASS	7.3 mg/min		7.35	1.8 ml/min	68	56
23 Mo.	w	iavg	ASS	1.8 mg/min		7.90	0.7 ml/min	25	15
2 J.	w	2 h	ASS	6.6 mg/min		7.15	1.0 ml/min	115	95
2 J.	w	2 h	Mes	4.8 mg/min		8.15	0.9 ml/min	54	39
2 J.	w	3.5 h	ASS	4.9 mg/min		7.48	1.1 ml/min	72	66
2.5 h	m	30 min	ASS	2.1 mg/min		7.51	1.2 ml/min	35	29
3.5 J.	m	9 h	ASS	0.7 mg/min		8.10	0.4 ml/min	20	17
EARLE 1961			15-18 g (Mutter)	45 mg/48 h				35	
20 h		40 h							

* nach 3 h

bei der Aufnahme auf 26 bis 28 bzw. 33 mg% nach 8 Stunden erreicht werden konnte. Die entzogenen Mengen Substrat durch Dialyse waren 6,8 bis 9,2 g, durch Harnausscheidung 2,1 bis 4,1 g, total 10,1 bis 13,3 g.

Bei der Behandlung einer zweiten Gruppe ohne Dialyse, aber mit forcierter alkalischer Diurese durch Natriumbicarbonat oder Natriumlaktat und Dextrose erfolgte die klinische Besserung nach 4 bis 5 Stunden, und nach 8 Stunden waren die Serumspiegel von 63 bis 88 mg% bei der Aufnahme auf 25 bis 45 mg% abgesunken. Durch Harnausscheidung wurden total 4,9 bis 9,1 g Salizylsäure und Metaboliten entzogen.

Das bedeutet, daß bei Kombination von Haemodialyse und forcierter (nicht alkalischer) Diurese die entzogene Wirkstoffmenge deutlich höher liegt. Aber auch die forcierte alkalische Diurese stellt ein wirksames Behandlungsmittel dar bei Berücksichtigung des Indikationsbereiches: Indikation für Haemodialyse: z.B. Hypotension oder unbefriedigende Nierenfunktion (siehe auch oben). Indikation für forcierte alkalische Diurese: normale Nierenfunktion, Serumgehalt an Salizylsäurederivaten nicht über 100 mg% bei Erwachsenen bzw. 90 mg% bei Kindern bzw. 35 mg% bei Säuglingen und Kleinkindern, metabolische Acidose, keine respiratorische Alkalose (siehe auch oben). In Tabelle II sind die wichtigsten Daten der hier berücksichtigten Literaturfälle zusammengestellt.

VII. Kasuistik

=====

Die Untersuchung erstreckte sich auf die Literatur zwischen 1960 und 1970/71, wobei alle Veröffentlichungen über Vergiftungsfälle mit Salizylsäure oder ihren Derivaten, außer Para-Amino-Salizylsäure, berücksichtigt wurden. Die Hauptmasse der Veröffentlichungen kommt aus dem anglo-amerikanischen Sprachraum, wo der Konsum von Salizylsäure- bzw. Azetylsalizylsäure-haltigen Medikamenten und anderen Salizylsäurederivaten besonders hoch und weit verbreitet ist.

Die Azetylsalizylsäureverbindungen stehen mengenmäßig weit an der Spitze, und es folgen mit großem Abstand Salizylsäure-Methylester, Natriumsalizylat, reine Salizylsäure und die restlichen Salizylsäurederivate.

Die gefundenen Literaturfälle sind in Tabelle III zusammengefaßt, wobei u.a. die wichtigsten Werte von Blut und Urin sowie die markantesten Symptome mit angegeben werden.

Auffallend bei dieser Zusammenstellung ist die Diskrepanz zwischen Serumgehalt an Salizylsäurederivaten und der festgestellten Symptomatik, soweit sie angegeben wurde. Ein 19 Tage alter Säugling mit 7,5 mg% Serumgehalt war moribund und kollaptisch (PICKERING 1968), und ein 1 Monat alter Säugling mit 90 mg% Serumspiegel bei LEIKIN (1960) zeigte ausschließlich Zeichen von Apathie.

Auch bei den erwachsenen Patienten waren solche Mißstimmigkeiten feststellbar: eine 18-jährige Patientin mit einem Serumspiegel von 97 mg% bei BEVERIDGE (1964) zeigte als Hauptsymptom Ohrensausen und

Abkürzungen

SS	=	Salizylsäure
ASS	=	Azetylsalizylsäure
MeS	=	Salizylsäuremethylester
iaVg	=	iatrogene Vergiftung
diaplVg	=	diaplacentare Vergiftung
Sc	=	Suicid
Magw	=	Magenwäsche
indE	=	induziertes Erbrechen
spontE	=	spontanes Erbrechen
PD	=	Peritoneal-Dialyse
Na-Bic	=	Natrium-Bicarbonat
Na-Lakt	=	Natrium-Laktat
ivFl	=	intravenöse Flüssigkeitszufuhr
AT-Trans	=	Austausch-Transfusion
H-D	=	Haemodialyse
Diam	=	Diamox = Acetazolamid
Infus	=	Infusion
forcD	=	forcierte Diurese
forcalkD	=	forcierte alk. Diurese
alkU	=	alkalisierter Urin
Th	=	Therapie
oralFl	=	orale Flüssigkeitszufuhr
forcWD	=	forcierte Wasserdiurese
forcCD	=	forcierte Cocktaildiurese
Tham	=	Antidot
univA	=	Univeral-Antidot
TAS	=	"Total absorbed Salicylate"
chrVg	=	chronische Vergiftung

Abkürzungen der Symptome und Befunde

Agr	=	Aggression
An	=	Anaemie
aNv	=	akutes Nierenversagen
Ap	=	Apnoe
Asth	=	Asthmaanfälle
BlU	=	Haematurie
Co	=	Convulsionen
Cy	=	Cyanose
De	=	Taubheit
Dehy	=	Dehydration
Del	=	Delirium
Dep	=	Depression
Deso	=	Desorientiertheit
Dyp	=	Dyspnoe
Hly	=	Haemolyse
Hö	=	Hirnödem
Hv	=	Herzversagen
Hy	=	Hyperventilation
Hygl	=	Hypoglycaemie
Hyp	=	Hyperpnoe
Hyper	=	Hypertension
Hypo	=	Hypotension
IC	=	Bewußtseintrübung

Keto	=	Ketonkörper
Ko	=	Koma
Kol	=	Kollaps
Konf	=	Verwirrtheit
Leth	=	Lethargie
Lö	=	Lungenödem
Mg	=	Magenbeschwerden
Na	=	Übelkeit
oBl	=	occultes Blut im Stuhl
Olg	=	Oligurie
Pn	=	Pneumonie
Re	=	Unruhe
Sh	=	Schock
Sko	=	Semikoma
Som	=	Somnolenz
Stu	=	Stupor
Sw	=	Schwitzen
Swd	=	Schwindel
Tachy	=	Tachycardie
Ti	=	Ohrensausen
Üb	=	Übererregbarkeit
Ugl	=	Glucosurie
Vo	=	Erbrechen

Alter und Geschlecht	Einnahmedauer und Zeit zw. Aufn. und Einnahme	Salz- und Plasmaspiegel bei Aufnahme	Salz- und Plasmaspiegel bei Therapiebeginn	Zeit zw. Einnahme und Therapie	Therapiedauer	Art der Therapie	Urin-Fluss ml/min	Urin-pH	Erbrechen	Blut-pH	Tod	Symptome, Befunde (Abk. s. vorstehend)
BALLIE u. LINDSEY 1969												
35 J. m	MeB 60ml 2 - 7 h	83	121	üb. 10 h	11 h	PD		üb. 8.0	spontE	7.35		Sko, Deso
GODFREY 1969												
25 J. m	MeS ca. 4 h	127.5			22 h	Na-Bic + ivFl		unt.	spontE + Mag	7.37		
4 J. v	MeS ca. 4 h	150			22 h	"		7.0	indE	7.42		
5 J. v	ASS 1 h	86			16 h	"		5.0	indE	7.38		Leth
KOOS u. BERNHARDT 1967												
3 J. m	Me 1 Unze	116			24 h	PD + Na-Bic			spontE	7.35		Leth, Hyp, IC
POTAPENKO u. Vitarb. 1965												
24 J. m	ASS 8 Tg. 1avE	30			10 Tage			sauer		7.25	+	IC, Hv
PICKERING 1968												
19 Tg. v	ASS 3.5 Tage	7.5										
V. WEISS u. LEVER 1964												
39 J. v	6xlg SS 11 Tg. 1avE	64							spontE			acribind, Kol, Hygl
47 J. v	6xlg v. oben 7 Tg. 1avE	46							spontE			Ti, Ve, Sed
55 J. m	6xlg SS 4 Tg. 1avE	47							spontE			Deso, Leth, De, Ve, Ti
LINDSEY 1969												
20 Tg. m	2x/d ganz Körper 1avE											Dep. Sed, De, Ti, Ve
16 Mo. m	2x/d ganz Körper 1avE											
16 Mo. m	3.2-4.8g 20 h 1avE	78	97	26 h								Ve, Deso
1 Mo. m	5.4 g 7Tg. 1avE	90										
10 Mo. m	6.4-8.5g 7 h	102	116	3Tg. u. 14h		AT-Trans						Ko
12 Mo. m	12.8 g 24 h	104				AT-Trans						Leth
16 Mo. m	16.8 g 5 h	140	92	26.5 h		AT-Trans						Ko
20 Mo. m	16.8 g 5 h	160	115	9 h		AT-Trans						Leth, Ko
20 Mo. m	16.8 g 5 h	160	121	5 h		AT-Trans						Leth, Ko
19 Mo. m	16.8 g 6 h	88	112	13 h		AT-Trans						Leth, Ko

Tabelle III: Zusammenfassung aller beschriebenen Vergiftungsfälle aus der bearbeiteten Literatur zwischen 1959 und 1971

Drogen- Alter und Geschlecht	Einnahme- dauer od. Zeit seit Einnahme	Salizylsäure- Plasmapiegel bei Aufnahme	Nachweis- methode	Salizylsäure- Plasmapiegel bei Therapie- beginn	Therapie- dauer	Art der Therapie	Serumspiegel Halbwertszeit bei Therapie	Urin- fluss ml/min	Urin- pH	Erbre- chen	Rückgew. aus Er- brechen	Blut S, pH	Tox. Symptome, Befunde (Abk. s. vorstehend)
TABLE 1961													
20 h	ASS 15-18g Mutter	35		35	168 h	ivgl AT-Trans						7.23	Kyp
MORGAN u. POJAK 1962													
19 J.	v 33g ASS 8 h 8c	51	Trinder	51	8 h	Ma-Bio + Diam	3.2 h	7.2	7.93			60	Vo, De, fi
35 J.	m 45g ASS 12 h 8c	54	Trinder	54	12 h	wie oben	8.5 h	2.8	7.95			70	Re, Ky, Yo, Ss, De, Fi, Ki
28 J.	- 12 h 8c	80	Trinder	80	12 h	wie oben	5.8 h	2.6	7.95			105	IC, Co, Ky, Sw, Del
33 J.	- 9 h 8c	52	Trinder	52	9 h	wie oben	7.4 h	4.0	7.95			65	IC, Ky, De, Ti
23 J.	m 26g ASS 12 h 8c	69	Trinder	69	12 h	wie oben	7.8 h	4.3	7.83			91	Re, Ky, Daby, De, Ti
17 J.	v 24g ASS 4 h 8c	51	Trinder	51	4 h	wie oben	4.2 h	7.0	7.85			89	De, Ti
39 J.	v 33g ASS 6 h 8c	77	Trinder	77	6 h	wie oben	6.4 h	7.7	7.78			89	IC, Co, Ky, Yo
26 J.	m 45g ASS 6 h 8c	60	Trinder	60	6 h	wie oben	7.3 h	5.0	7.85			70	Sw, De, Fi
41 J.	m 45g ASS 7.5 h 8c	81	Trinder	81	7.5 h	H-D	9.8 h	6.3	7.65			94	IC, Sh, Co, Sw, Del
21 J.	v 33g ASS 5.5 h 8c	88	Trinder	88	5.5 h	H-D	7.0 h	6.7	7.85			109	Re, Ky, Sw, De, Ti
STERN 1952													
6 Wo.	m 0.75g ASS 48 h iavg	23		35	24 h	AT-Trans						7.9	Dyp, Daby, Co, Cy
TASHIMA 1962													
76 J.	v 76 J., ub. 39g, Se	37.2		37.2	5 Tage	wie oben						7.45 7.28	Deso, Daby, Ky
SAVOIE u. Mierb. 1962													
36 J.	m 90 g ASS 1.5 h 8c	138			12 h	14 l Ma- Bio u. Dex- trose		10.3 l 12 h					
REITSCH u. Mierb. 1962													
2 J.	m 15.7g ASS 0.5 h	73 (n. 3 h)		79	69 h	Infus + AT Trans							Vo, Deso, He
3 J.	m 60ml Mes 4.5 h	69			67 h	wie oben							Ky, Daby, Leth, Kō
literierte Fälle bei Reitsch u. Mierb.													
2 J.	15.7g ASS	79				AT Trans							
27 Mo.	4 g ASS	160				AT Trans							
2 J.	-	39.8				AT Trans							
11 Mo.	3.3g ASS	53				AT Trans							
3 J.	60ml Mes	69				AT Trans							
20 Mo.	2.5ml Mes	72.7				AT Trans							
2 J.	60ml Mes	86				AT Trans							

Tabelle III: Zusammenfassung aller beschriebenen Vergiftungsfälle aus der bearbeiteten Literatur zwischen 1959 und 1971

Alter und Geschlecht	Drogen-Art und -menge	Einnahmedauer od. Zeit seit Einnahme	Einnahmehäufigkeit	Salzplasma- Spiegel bei Aufnahme	Mechanismus der Methode	Salzplasma- Spiegel bei Therapiebeginn	Therapie-dauer	Art der Therapie	Erbrechen	Urin	Salzplasma- Spiegel bei Therapie	Urin-al/urin	Blut-pH	S ₀	Tod	Symptome, Befunde (Abk. s. vorzeichen)
BEVERIDGE u. Mitarb., 1964																
17 J.	53 g ASS			58 Se				H-D								IC
34 J.	100g ASS	30 h		67 Se				H-D								Kol
57 J.	33 g ASS	12 h		79 Se				H-D								
42 J.	26 g ASS	12 h		110 Se				H-D								
57 J.	60 g ASS	12 h		115 Se				H-D								
18 J.	33 g ASS	7 h		97 Se		97		ford								
34 J.	42 g ASS	4 h		89 Se		86		ford								
48 J.	100g ASS	12 h		73 Se		67		ford								
53 J.	23 g ASS	2 h		66 Se		43		ford								
18 J.	67 g ASS	3 h		Se		50		ford								
33 J.	53 g ASS	3 h		Se		61		ford								
24 J.	50 g ASS	2 h		Se		35		ford								
29 J.	100g ASS	8 h		Se		56		ford								
54 J.	21 g ASS	3 h		Se		54		ford								
18 J.	20 g ASS	6 h		Se		56		ford								
21 J.	30 g ASS	4 h		Se		65		ford								
22 J.	31 g ASS	8 h		Se		52		ford								
16 J.	23 g ASS	5 h		Se		59		ford								
33 J.	20 g ASS	14 h		Se		64		ford								
18 J.	33 g ASS	4 h		Se		60		ford								
40 J.	33 g ASS	5 h		Se		49		ford								
36 J.	40 g ASS	9 h		Se		50		ford								
24 J.		24 h		Se		54		keine								
37 J.				107 Se												
Fälle, abgeleitet bei BEVERIDGE u. Mitarb.																
41 J.	150g ASS	48 h ?				51		H-D								Kol, olig
39 J.	86-46g ASS					55		H-D								Kol
44 J.	106g ASS					91		H-D								Ko
27 J.	86-98g ASS					101		H-D								
21 J.	86-98g ASS					95		H-D								
43 J.	86-98g ASS					81		H-D								
39 J.	86-98g ASS					65		H-D								
39 J.	86-98g ASS					76		H-D								
17 J.	86-98g ASS					82		H-D								
17 J.	86-98g ASS					60		H-D								
17 J.	86-98g ASS					77		H-D								

Tab. III: Zusammenfassung aller beschriebenen Vergiftungsfälle aus der bearbeiteten Literatur zwischen 1959 und 1971

Alter und Geschlecht	Progenitor und -Merkmal	Einnahmedauer und -zeit bei Einnahme	Salizylatdosis bei Aufnahme	Nachweis-methode	Salizylatdosis bei Therapiebeginn	Zeit zw. Einnahme und Therapie	Therapiedauer	Art der Therapie	Serumspiegel Halbwertszeit bei Therapie	Urin-pH	Erbrechen	Drogenrückgew. aus Erbrechen	Blut-pH	S ₀	Tod	Symptome, Befunde (Abk. s. vorstehend)
54 J.	♂ ASS				84	Üb. 12 h										Ko Üb. 12 h
21 J.	♂ 33 g ASS				73	Üb. 9 h										Ko, Cy, Ld
29 J.	♀ ASS				96	Üb. 12 h										Konf, Deso, Hypo
61 J.	♀ ASS				83	Üb. 24 h										Deso, Cy, Blv
28 J.	♂ 100g ASS				66	Üb. 24 h										Leth, Hypo
52 J.	♂ 100g ASS				52	24 h										Sko, Olg
61 J.	♀ 66 g ASS				39											Sko, Leth, Konf
THRIPT 1965																
26 J.	♂ 54 g ASS 2 h Sc				68	ca. 2 Tz		Magw, Na-Bic, Na-Lakt			spontE		7.54			Ko, L8
FRANSTON u. FINNEGAN 1966																
34 J.	♂ 22.5g ASS 14 h Sc					14 h	7 Tage	forcalcid + Mannit			spontE					
7.5g Chlorpropamid																
10.0g Paracetamol																
1957																
36 J.	♀				70											Ko, Deso, Ugl + Konf, all. Abtöt. Konn. behandelt
GROSE u. JONES 1964																
18 J.	♂ 32 g ASS 13.5 h Sc	90	Keller			60 h		alkü + Mannit	12 h	3.4 l / 6 h	7.2 spontE		7.2			Ti, Ma, Sed, Olg
47 J.	♂ 32 g ASS 14 h Sc	66	Keller					wie oben	12 h	3.3 l / 6 h	-6.9 + Magw		-7.5			Sw, Hyp
46 J.	♂ 42 g ASS 4 h Sc	72	Keller					keine Th	12 h	2.1/3 h	-5.5		7.4			
28 J.	♂ 32 g ASS 4 h Sc	42	Keller					alkü	12 h	6.5 l / 6 h	6.9 Magw		-7.3			Dep, Agr Konf
PROMISE u. Mikarb. 1970																
alle Patienten haben über 50 Taktl. à 0.5 g ASS (als TAs)																
4.8g ASS	Sc	35	Keller			8 h		Na-Bic + Dextrose	5.4 h	12.1						
10.1g ASS	Sc	43	Keller					wie oben	10.5 h	17.3						
6.3g ASS	Sc	33	Keller			340 min	8 h	wie oben	11.3 h	17.7			48.9			
6.5g ASS	Sc	44	Keller			420 min	8 h	wie oben	11.3 h	17.7			34.8			
12.1g ASS	Sc	67	Keller			505 min	8 h	wie oben	9.9 h	14.5			55.2			
5.8g ASS	Sc	30	Keller					wie oben	9.9 h	14.5			744			
3.2g ASS	Sc	48	Keller					wie oben	3.0 h	13.4			80.5			
3.6g ASS	Sc	48	Keller					wie oben	3.0 h	13.4			105.94.8			
3.6g ASS	Sc	21	Keller			290 min	8 h	wie oben	3.3 h	13.3			76.9			
5.3g ASS	Sc	35	Keller			130 min	8 h	wie oben	5.9 h	16.5			56.1			
20.1g ASS	Sc	76	Keller			170 min	8 h	wie oben	4.5 h	15.3			22.9			
6.7g ASS	Sc	40	Keller			175 min	8 h	wie oben	14.9	14.9			36.2			
	Sc							wie oben	3.6 h	14.4			84.0			
	Sc							wie oben					50.4			

Tabelle III: Zusammenfassung aller beschriebenen Vergiftungsfälle aus der bearbeiteten Literatur zwischen 1959 und 1971

Alter und Geschlecht:	Organ- Art und Menge	Einnahme- dauer od. Zeit seit Einnahme	Salzylat-Plasma- Spiegel bei Aufnahme mg%	Nachverle- ihungsmethode	Salzylat-Plasma- Spiegel bei Therapie- beginn mg%	Zeit zw. Einnahme und Therapie	Therapie- dauer	Art der Therapie	Serumspiegel- Halbwertszeit bei Therapie	Urin- flüssig- keit ml/min	Urin- pH	Serum- chlo- riden	Progen- Ruck- aus Er- brechen	Blut- s. PH mg%	Symptome, Befunde (Abk. s. vorzulesen)	Tod
	Male 7AS	5,5g ASS	45	Keller		163 min	8 h	He-Pic + Mamm +	4,2 h	19,0		indE	2,6g-3,1g	48,4		
	6,5g ASS	38	Keller		187 min	8 h	8 h	wie oben	4,9 h	18,5		indE	4,0g-37,6g	74		
	6,6g ASS	38	Keller		187 min	8 h	8 h	wie oben	7,0 h	15,5		indE	4,0g-37,6g	74		
	7,9g ASS	54	Keller		340 min	8 h	8 h	wie oben	5,8 h	13,3		indE	4,0g-37,6g	74		
	11,0g ASS	52	Keller		150 min	8 h	8 h	wie oben	9,8 h	20,1	6,76	indE	0g-0,8g	64,7		
	6,8g ASS	62	Keller		215 min	8 h	8 h	wie oben	5,9 h	18,6	7,30	indE	29,5g-72,3g	55,7		
	6,8g ASS	62	Keller		215 min	8 h	8 h	wie oben	9,5 h	21,5		indE	27,0g-81,7g	41,8		
	5,0g ASS	36	Keller			8 h	8 h	wie oben	3,2 h	20,1		indE		71,2		
	5,7g ASS	37	Keller			8 h	8 h	wie oben	4,2 h	20,1		indE		41,0		
	7,7g ASS	50	Keller			8 h	8 h	wie oben	3,6 h	18,9		indE		38,9		
	9,7g ASS	59	Keller			8 h	8 h	wie oben	3,6 h	18,9		indE		71,6		
									hier + 2/3							
	62	Prinder				6 h	6 h	oralPl	13 h			Magw		7,40		
	60	Prinder				6 h	6 h	oralPl	17 h			Magw		7,46		
	55	Prinder				6 h	6 h	oralPl	11 h		5,95	Magw		7,42		
	53	Prinder				6 h	6 h	oralPl	12 h		-6,4	Magw		7,41		
	51	Prinder				6 h	6 h	oralPl	20 h			Magw		7,47		
	51	Prinder				6 h	6 h	oralPl	17 h			Magw		7,48		
	49	Prinder				6 h	6 h	oralPl	19 h			Magw		7,42		
	47	Prinder				6 h	6 h	oralPl	13 h			Magw		7,44		
	38	Prinder				6 h	6 h	oralPl	13 h			Magw		7,44		
	83	Prinder				6 h	6 h	ForcWD	3 h			Magw		7,44		
	78	Prinder				6 h	6 h	ForcWD	8 h			Magw		7,41		
	67	Prinder				6 h	6 h	ForcWD	14 h		6,0	Magw		7,44		
	66	Prinder				6 h	6 h	ForcWD	14 h		-5,5	Magw		7,46		
	65	Prinder				6 h	6 h	ForcWD	13 h			Magw		7,47		
	61	Prinder				6 h	6 h	ForcWD	10 h			Magw		7,44		
	60	Prinder				6 h	6 h	ForcWD	3 h			Magw		7,53		
	59	Prinder				6 h	6 h	ForcWD	3 h			Magw		7,54		
	88	Prinder				6 h	6 h	ForcalkD	2 h			Magw		7,45		
	85	Prinder				6 h	6 h	ForcalkD	3 h			Magw		7,45		
	80	Prinder				6 h	6 h	ForcalkD	3 h			Magw		7,43		
	76	Prinder				6 h	6 h	ForcalkD	3 h		6,4	Magw		7,44		
	75	Prinder				6 h	6 h	ForcalkD	3 h		-7,4	Magw		7,43		
	76	Prinder				6 h	6 h	ForcalkD	3 h			Magw		7,41		
	71	Prinder				6 h	6 h	ForcalkD	3 h			Magw		7,42		
	69	Prinder				6 h	6 h	ForcalkD	3 h			Magw		7,40		
	68	Prinder				6 h	6 h	ForcalkD	2 h			Magw		7,40		
	63	Prinder				6 h	6 h	ForcalkD	3 h			Magw		7,31		
	60	Prinder				6 h	6 h	ForcalkD	3 h			Magw		7,31		
	49	Prinder				6 h	6 h	ForcalkD	3 h			Magw		7,43		

Tabelle III: Zusammenfassung aller beschriebenen Vergiftungsfälle aus der bearbeiteten Literatur zwischen 1959 und 1971

[illegible]

Tab. 1: Zusammenfassung aller beschriebenen Vergiftungsfälle aus der bearbeiteten Literatur zwischen 1959 und 1971

[illegible]

Tabelle III: Zusammenfassung aller beschriebenen Vergiftungsfälle aus der bearbeiteten Literatur zwischen 1959 und 1971

Alter und Geschlecht	Drogen- Art und -Menge	Einnahme- dauer oder Plasmapheresis- Zeit bei Einnahme	Salizylsäure- Plasmakonz. bei Aufnahme	Nachweis- methode	Salizylsäure- Plasmakonz. bei Therapie- beginn	Zeit zw. Einnahme und Therapie	Therapie- dauer	Art der Therapie	Serumspiegel- Halbwertszeit bei Therapie	Urin- fluss al/min	Spont- an- nalen	Drogen- Rückge- aus Er- brechen	Blut- pH	So	Tox. Befunde (Abb. a. v. v. v.)
DOSE 1960															
1-75 J.	ASS	3 h	76	Trinder							spontE		7.43	84	Hyp, Hyper
21 J.	ASS	4 h	80	Trinder							spontE		7.51	101	Hyp, Leth, Konf
5 J.	ASS	5 h	86	Trinder							spontE		7.40	103	Hyp, Ue
2 J.	ASS	12 h	67	Trinder							spontE		7.40	103	Hyp, Ue
5 J.	ASS	20 h	52	Trinder							spontE		7.32	104	Hyp
5 J.	ASS	3 h	94	Trinder							spontE		7.45	104	Hyp, Leth, Konf
1-75 J.	ASS	16 h	61	Trinder							spontE		7.45	106	Hyp, Leth
2 J.	ASS	24 h	47	Trinder							spontE		7.44	108	Hyp, Leth, Konf
16 J.	ASS	16 h	64	Trinder							spontE		7.44	130	Hyp, Leth, Konf
1-75 J.	ASS	14 h	80	Trinder							spontE		7.20	130	Hyp, Leth, Konf
1-75 J.	ASS	14 h	82	Trinder							spontE		7.20	133	Hyp, Leth, Konf
4 J.	ASS	21 h	66	Trinder							spontE		7.22	132	Hyp, Leth, Konf
2 J.	ASS	19 h	73	Trinder							spontE		7.22	141	Hyp, Konf
2 J.	ASS	54 h	22	Trinder							spontE		7.10	166	Hyp, Konf
1-5 J.	MeS	82 h	55	Trinder							spontE		7.10	174	Hyp, Konf
2 J.	ASS	21 h	84	Trinder							spontE		7.10	182	Hyp, Konf
2 J.	ASS	12 h	170	Trinder							spontE		7.10	182	Hyp, Konf
2 J.	MeS	3 h	165	Trinder							spontE		7.10	183	Hyp, Konf
MITTEN u. K. 1961															
4 Mo.	4-5x 0.8g ASS in 48 h	1avg	50	Trinder			4 h	forcalKD					pH 7.58		Hyp
5.5 Mo.	wie oben in 36 h	1avg	30	Trinder			3-5 h	forcalKD					7.21		Hyp
15 Mo.	15-20g ASS in 48 h	1avg	68	Trinder			4 h	forcalKD					7.21		Hyp
19 Mo.	ASS	15 min	34	Trinder			3 h	forcalKD		0.8	5.67				Hyp
21 Mo.	ASS	2.5 h	43	Trinder			4 h	forcalKD		1.4	6.30				Hyp
25 Mo.	ASS	2 h	25	Trinder			2 h	forcalKD							Hyp
2 J.	ASS	7 h	115	Trinder			7.5 h	forcalKD							Hyp
2 J.	ASS	2 h	54	Trinder			3 h	forcalKD							Hyp
2 J.	MeS	3-5 h	72	Trinder			6 h	forcalKD							Hyp
2 J.	ASS	10 min	28	Trinder			3 h	forcalKD		1.0	6.90				Hyp
2-5 J.	ASS	4 h	35	Trinder			3 h	forcalKD		1.0	6.50				Hyp
2-5 J.	ASS	4 h	52	Trinder			3 h	forcalKD		0.3	5.70				Hyp
2-5 J.	ASS	2 h	35	Trinder			4 h	forcalKD							Hyp
3 J.	ASS	2-5 h	38	Trinder			2 h	forcalKD		0.5	5.40				Hyp
3 J.	ASS	2.5 h	25	Trinder			5 h	forcalKD		2.5	5.60				Hyp

Tabelle III: Zusammenfassung aller beschriebenen Vergiftungsfälle aus der bearbeiteten Literatur zwischen 1959 und 1971

[illegible]

[illegible]

Hyperventilation, eine 41-jährige Patientin mit einem Serumspegel von 51 mg% war dagegen kollap-
tisch und hatte eine Oligurie, und eine 61-jährige
mit einem Serumspegel von 39 mg% war semicomatös
und oligurisch.

Insgesamt wurden 299 Fälle von Vergiftungen mit
Salizylsäurederivaten in der zur Verfügung stehen-
den Literatur gefunden, davon entfielen 228 auf
Azetylsalizylsäure, 13 auf Salizylsäure-Methyl-
ester und 8 auf Salizylsäure. Bei 50 Fällen war
keine exakte Angabe über die Art des Salizylsäure-
derivates zu finden. Die Zahl der tödlich verlaufe-
nen Vergiftungen betrug 23. Angaben über die ein-
genommene oder applizierte Menge des Wirkstoffes
fanden sich bei nur 117 der Fälle, wobei viele
Angaben nur geschätzte Werte darstellten oder meh-
rere Fälle als Gruppe mit Angabe von Minimum- oder
Maximum-Werten zusammengefaßt waren.

Der Serumgehalt an Salizylsäurederivaten, entweder
als Maximalwert oder als Wert bei der Aufnahme des
Patienten oder/und bei Beginn und während der Be-
handlung wurde bei 259 der beschriebenen Literatur-
fälle gemessen, wobei in 201 der Fälle auch die
Nachweismethode mit angegeben wurde. In 76 Fällen
wurde aufgrund exakter Befunderhebung mit Fest-
stellung des Zeitintervalles zwischen Einnahme der
Droge und Messung der Serumkonzentrationen auch
der S_{10} -Wert berechnet, der dann meistens auch eine
bessere Übereinstimmung zwischen Symptomatik und
Serumgehalt an Salizylsäurederivaten ergab.

Sehr ausführlich waren in den meisten Berichten die Angaben über Blut-Elektrolytwerte, Blutdruck, Alter, Gewicht und allgemeine Urinbefunde, wie spezifisches Gewicht usw., die jedoch zur Beurteilung der Vergiftungsfälle kaum beitragen. Auch die therapeutischen Maßnahmen waren meist sehr detailliert dargestellt, wobei jedoch wiederum häufig die speziell interessierenden Werte, wie Abfall der Serumkonzentration an Salizylsäurederivaten oder Menge der ausgeschiedenen Salizylsäure bzw. ihrer Metaboliten pro Zeit und pro Urinvolumen fehlten oder nur sehr vage angegeben wurden.

Exaktere Angaben über die Ausscheidung von Salizylsäurederivaten via Niere mit Angabe der Urinmenge oder auch als Gesamtausscheidungsmenge im Laufe der Behandlung waren bei 7 Autoren mit insgesamt 58 Fällen zu finden (siehe Tabelle II, S.). In ebenfalls 7 Veröffentlichungen (siehe Tabelle I, S.) waren bei insgesamt 50 Fällen genaue Werte der Urinausscheidung von Salizylsäurederivaten bei unbehandelten Patienten, d.h. vor Beginn der Behandlung, angegeben. Bis auf zwei Fälle lagen dort die angegebenen Urin-pH-Werte nicht über 6,90, oft sogar unter 6,0. Die Urinmengen zeigten eine deutliche pH-Wert-Abhängigkeit. Bei niedrigem Urin-pH-Wert war der Urinfluß niedriger als bei höherem pH-Wert; ebenso verhielten sich die Werte für die gesamt-ausgeschiedene Menge Salizylsäure - Metaboliten.

VIII. Diskussion und Zusammenfassung =====

Am Anfang der Arbeit steht ein kurzer historischer Rückblick; Vorkommen und Eigenschaften der Salizylsäurederivate wurden abgehandelt. Nach einer Betrachtung über die wichtigsten Anwendungsmöglich-

keiten und Bereiche wurde dann besonders das Gebiet der Zufuhr, Absorption, der Verteilung im Körper, des Metabolismus und der Ausscheidung dargestellt.

Da es sich bei der Salizylsäure und ihren Derivaten um lange bekannte und vielfältig untersuchte Verbindungen handelt, sind die normalen Stoffwechselabläufe sowie besonders Zufuhr, Absorption, Verteilung im Körper und der Metabolismus, speziell bei therapeutischen Mengen, weitgehend geklärt und bekannt. Die Wirkungsmechanismen im toxischen Bereich sind dagegen teilweise noch unklar, besonders auch auf dem Gebiet der Organschädigung besteht noch Unsicherheit und Zweispältigkeit in der Meinung der Autoren. Das betrifft vor allem auch die Nierenschädigung und das Problem der Entgiftung bzw. der Ausscheidung der Salizylsäurederivate und ihrer Metaboliten mit dem Urin.

Hier muß leider festgestellt werden, daß auf diesem Gebiet die Untersuchungen teilweise recht unzulänglich und ungenau sind. Neben ausführlichen Beschreibungen von Nebenfunden in den Anamnesen fehlten oft wichtige Untersuchungsergebnisse und zwar in der Hauptsache Angaben über Art und Menge des Salizylsäurederivates, das eingenommen oder angewendet bzw. verordnet wurde. Teilweise erstrecken sich die Angaben nur auf Tablettenmengen oder Spezialitätennamen ohne Aussage über den Gehalt an Wirkstoff in der einzelnen Tablette, oder es werden Spezialitätennamen angegeben, ohne die Zusammensetzung der einzelnen Präparate zu spezifizieren.

Bei beschriebenen Todesfällen durch Vergiftung mit Salizylsäurederivaten findet man kaum Angaben über den Organgehalt an Salizylsäure oder ihren Derivaten,

und auch Untersuchungen bezüglich substratspezifischer bzw. organotoxischer Veränderungen, besonders an den Nieren, werden selten durchgeführt oder erwähnt.

Und obwohl die Entgiftung des Körpers bei solchen Intoxikationen stark von der Nierentätigkeit abhängt und besonders Urinfließrate, Urin-pH-Wert, Salizylsäureclearance und einige allgemeine Urinwerte zur Beurteilung der Nierenfunktion von größter Wichtigkeit sind, findet man derartige Angaben nur äußerst selten und unvollständig.

Untersuchungen durch Nierenbiopsien waren nur bei wenigen Autoren zu finden (BRUN, OLSEN und Mitarbeiter 1965, CLAUSEN und PETERSEN 1961, CLAUSEN und JENSEN 1968), wobei erschwerend für die Beurteilung ihrer Ergebnisse zu werten ist, daß die untersuchten Patienten fast ausschließlich Mischpräparate aus Phenacetin-Coffein und Azetylsalizylsäure eingenommen hatten. Untersuchungen nach reinen Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten bezüglich der Nierentoxizität sind noch seltener, z.B. HARWALD (1963) und PRESCOTT und Mitarbeiter (1969).

Um eindeutig die Frage nach der nephrotoxischen Wirkung der Salizylsäurederivate beantworten zu können, wären spezielle patho-histologische Untersuchungen bei reinen Vergiftungen mit Salizylsäurederivaten notwendig oder spezielle nephrologische Untersuchungen an langzeitbehandelten Patienten.

Für die Literaturveröffentlichungen von Vergiftungsfällen wäre zu fordern, daß die Angaben über Art und Menge des Salizylsäurederivates und über die Laboruntersuchungen genauer und ausführlicher

auf die zur Beurteilung des Falles wichtigen Werte ausgerichtet werden. Besonders zu berücksichtigen sind also Werte der Urinausscheidung, des Urin-gehaltes an Salizylsäurederivaten und ihrer Metaboliten, die "Salizylat-Clearance", Urinfließrate, pH-Werte und Beurteilung der allgemeinen Nierenfunktion. Wenn die Salizylsäurederivate eine nieren-toxische Wirkung haben sollten, wäre gerade die Nierenfunktionsprüfung bei Vergiftungsfällen von besonderer Wichtigkeit, denn eine eingeschränkte Nierenfunktion könnte gleichzeitig eine Einschränkung der Ausscheidung von Salizylsäure und ihren Metaboliten zur Folge haben. Nach den augenblicklichen Untersuchungen sind die beiden wichtigen Faktoren bei der "Salizylat-Clearance", d.h. der Salizyl-säuremetaboliten-Ausscheidung im toxischen Bereich, die Urinfließrate und der Urin-pH-Wert, wie oben schon ausgeführt. Da die ausgewerteten Literatur-fälle ergeben haben, daß bei unbehandelten Fällen der Urin-pH-Wert meist im neutralen bis schwach sauren Bereich liegt (pH 6,8 bis 5,15) und der Urinfluß einmal durch die bestehende Dehydration und auch durch gleichzeitige allgemeine fieberhafte Erkrankungen kaum über 1,5 ml/min hinausgeht (CUMMING und Mitarbeiter 1964), ist damit zu rechnen, daß die pH-Wert-abhängige Ausscheidungsrate von Salizylsäurederivaten und ihren Metaboliten im Urin, die ja bekanntlich im toxischen Konzentrations-bereich hauptsächlich über die Ausscheidung der freien Salizylsäure-Fraktion vonstatten geht, bei unbehandelten Fällen einen oberen Grenzwert erreicht. Dieser Grenzwert müßte noch durch gezielte Unter-suchungen an geeigneten Fällen genauer festgestellt werden. WHITTEN und Mitarbeiter (1961) haben die

■ mittlere Gesamtausscheidung der Salizylsäure-derivate und ihrer Metaboliten im Urin aufgrund solcher Werte mit ca. 0,6 mg/min angegeben.

Für den therapeutischen Bereich ist ebenfalls die Clearance-Rate für Salizylsäurederivate und ihre Metaboliten von Bedeutung. Bei der Behandlung mit forcierter alkalischer Diurese sind therapeutische Grenzen gesetzt, einmal hinsichtlich der Alkalisierung des Urins - die selten über pH-Werte von 7,7 bis 8,1 hinausgeht - die gewisse Gefahren hinsichtlich des Säure-Basen-Haushaltes in sich birgt, und andererseits bezüglich der zugeführten Menge Infusionslösung, die ebenfalls wegen der Gefahr der Kreislaufüberlastung und Übertransfundierung in Grenzen gehalten werden muß. Hier wäre es von Wichtigkeit, die optimale Menge alkalischen Urins herauszufinden, um maximale Clearance-Raten zu erzielen. Die angegebenen Clearance- (Mittel-) Werte liegen bei 11 mg/min (PROWSE und Mitarbeiter 1970), 13 mg/min (MORGAN und POLAK 1967) und 10 mg/min (LAWSON und Mitarbeiter 1969), wurden aber mit sehr unterschiedlichen Maßnahmen erreicht. Für die Salizylursäure, deren Ausscheidung im therapeutischen Dosierungsbereich eine Rolle spielt, wurde die maximale Ausscheidungsrate von CUMMINGS, MARTIN und RENTON (1966) mit 0,6 bis 0,92 mmol/1,5 Std. angegeben.

Schwierigkeiten bereitet oft die exakte Beurteilung von Vergiftungsfällen, besonders durch die häufig hervorgehobene Diskrepanz zwischen Serumspiegel an Salizylsäurederivaten und den beobachteten Symptomen. Dabei fand sich häufig eine relativ schwache Symptomatik bei hohen Serumspiegeln und eine ausgeprägte, schwere Symptomatik bei vergleichsweise

niedrigen Spiegeln (DONE 1960, SCHLEGEL und Mitarbeiter 1966, CUMMING und Mitarbeiter 1964, CRAIG und Mitarbeiter 1966 und viele andere).

DONE (1960) wies nach den hier vorliegenden Untersuchungen als erster darauf hin, daß ein Vergleich von Serumgehalt und Vergiftungssymptomatik ohne gleichzeitige Berücksichtigung des Zeitraumes zwischen der Drogeneinnahme und der Untersuchung zu erklärbaren Unstimmigkeiten führen könne. Eine Person mit einem Serumspiegel von z.B. 50 mg% 12 Stunden nach Drogeneinnahme zeigt naturgemäß eine andere Symptomatik und ist anders zu bewerten als eine Person mit 50 mg%, gemessen z.B. 3 Stunden nach Drogeneinnahme. DONE zog die Konsequenz aus dieser Beobachtung und erstellte durch seine Berechnung des sogenannten S_0 -Wertes (Definition siehe früher) ein Nomogramm, in dem neben dem augenblicklichen Serumgehalt an Salizylsäurederivaten auch der Zeitfaktor mit berücksichtigt ist. Mit Hilfe dieses Nomogramms ist es möglich, bei bekanntem Zeitintervall den Schweregrad der vorliegenden Vergiftung grob zu ermitteln, und zwar durch Feststellung des wahrscheinlichen initialen Serum-Maximalwertes an Salizylsäurederivaten. Da dem Nomogramm jedoch Mittelwerte zugrunde liegen, muß für eine exakte Bestimmung die individuelle Halbwertszeit des betreffenden Patienten berechnet werden. Hieraus ergibt sich zwangsläufig die Forderung, bei allen schweren oder unklaren Vergiftungsfällen mit Salizylsäurederivaten durch Messungen des abfallenden Serumgehaltes an Salizylsäurederivaten vor Therapiebeginn die individuelle Halbwertszeit zu ermitteln, um dann - nach Feststellung des Zeitintervalles zwischen Drogeneinnahme und Messung - den Schweregrad der Vergiftung zu ermitteln.

Untersuchungen von DONE (1960) und später von z.B. PROWSE und Mitarbeitern (1970) haben hiermit zufriedenstellende Ergebnisse gezeigt. Symptomatik und Serumgehalt an Salizylsäurederivaten konnten miteinander in Beziehung gebracht werden.

Zur Abgrenzung des toxischen vom nichttoxischen Bereich anhand der Serumspiegel können naturgemäß keine absolut exakten Werte angegeben werden. Die individuellen Schwankungen wie auch der allgemeine Körper- und Gesundheitszustand spielen auch eine Rolle, ebenso wie das Körpergewicht.

Sicher ist, daß bei Erwachsenen der Bereich bis 35 bis 40 mg% als oberste therapeutische Serumspiegellänge angesehen werden kann, wo aber schon erste Nebenwirkungen auftreten können. Zwischen 40 und 50 mg% initialem und maximalem Serumspiegel treten mit Sicherheit häufig Nebenwirkungen auf, jedoch sollte man noch nicht von Intoxikationen sprechen.

Wenn der S_o -Wert über 50 mg% liegt, sind sicher Vergiftungserscheinungen vorhanden, aber der Grad der Vergiftung zeigt fließende Übergänge mit steigendem S_o -Wert. Leichte Vergiftungen haben S_o -Werte zwischen 50 mg% und 80 mg%, Vergiftungen mit mittelschwerer Symptomatik zeigen S_o -Werte zwischen 80 mg% und 100 mg%.

Alle Vergiftungen mit schwerer Symptomatik weisen zur Nullzeit einen Serumspiegel von 100 mg% auf, oder anders ausgedrückt: alle Vergiftungen mit Serumspiegel über 100 mg% müssen als schwer bezeichnet werden. Bei über 160 mg% verlaufen die Fälle bei ausbleibender Therapie fast mit Sicherheit letal.

Generell spielt natürlich für die Prognose der Vergiftung die Zeit seit Einnahme der Droge eine überragende Rolle, da mit fortschreitender Entgleisung des Elektrolyt-Haushaltes und des Säure-Basen-Gleichgewichtes die Erfolgsaussichten schwinden.

Eine wichtige Frage ist auch, welche Symptome und Befunde zur Diagnostik herangezogen werden können. Organschädigungen können zur Diagnosestellung kaum verwendet werden, da einerseits keine charakteristischen organotoxischen Wirkungen der Salizylsäure-derivate bekannt sind und auch die Nierenaffektionen nach den bisherigen Untersuchungen entweder durch chronischen Mißbrauch dieser Drogen oder durch extreme hochtoxische Dosen verursacht worden zu sein scheinen.

Von den vielfältigen Symptomen sind hauptsächlich Ohrensausen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Erregungszustände, Halluzinationen, Delirien und Krämpfe sowie die Hyperventilation und Dyspnoe und einige Laborwerte verwertbar. Das Auftreten dieser Symptome läßt sich jedoch trotz aller Klassifizierungsversuche noch nicht bestimmten Serumspiegeln an Salizylsäurederivaten zuordnen, da scheinbar auch die individuelle Reaktion auf bestimmte Mengen zugeführter Droge sehr unterschiedlich ausfällt (auch bei Berücksichtigung des Zeitfaktors), so daß nur größere Bereiche angegeben werden können. Die Symptome Ohrensausen, Hyperventilation, Übelkeit und Erbrechen gehören jedoch sicher zu den Frühsymptomen und werden am häufigsten, besonders bei leichten und mittleren Vergiftungen, angegeben.

Halluzinationen, Erregungszustände, Krämpfe und Delirien sind schwerwiegende Befunde und gehen meist mit deutlich von der Norm abweichenden Laborwerten einher und gehören somit zu den Zeichen der schweren Vergiftung.

Die Diagnose "Vergiftung mit Salizylsäurederivaten" kann also immer nur aus einer Vielzahl von Untersuchungen, d.h. aus dem Gesamtbild heraus gestellt werden, wobei von besonderer Wichtigkeit auch die quantitativen und qualitativen Schnelltests zur Urinuntersuchung sind, da sich auf diesem Wege am schnellsten der Verdacht auf eine solche Vergiftung weiter erhärten läßt.

In der Abhandlung über die "Vergiftung mit Salizylsäurederivaten", in der neben Ätiologie, Vorkommen, Diagnostik und Symptomatik auch die Nachweismethoden gestreift werden, wurde nochmals auf die wichtigsten Stoffwechselvorgänge bei der Vergiftung eingegangen. Der Haupteffekt der Vergiftung durch die Salizylsäurederivate besteht dabei im Entgleisen des Säure-Basen-Gleichgewichtes, woraus sich dann die übrige Symptomatik entwickelt und auch die Todesursachen abzuleiten sind. Diese Störung des Elektrolyt-Haushaltes konnte auf drei Grundeinwirkungen der Salizylsäurederivate auf das Säure-Basen-Gleichgewicht zurückgeführt werden:

1. die gesteigerte pulmonale Ventilation,
2. Störungen des Fett- und des Kohlehydrat-Stoffwechsel,
3. Änderung der Metabolismusrate.

Besonderheiten bei Säuglingen und Kleinkindern wurden in einem gesonderten Abschnitt dargestellt. Hier kam besonders zum Ausdruck, daß der Vergiftungsmodus bei Kindern und Säuglingen mehr auf dem iatrogenen und akzidentellem Bereich liegt und neben der meist noch ungenügenden Entgiftungsfunktion der Organe auch stoffwechselfähig eine Disposition zur Ketose besteht, so daß sich der Prozeß der Säure-Basen-Gleichgewichtsverschiebung meist rascher abspielt.

Die Begriffe Halbwertszeit und S_{0-} Wert wurden herausgearbeitet und besonderer Wert auch auf die Darstellung des Metabolismus und der Ausscheidungskinetik im toxischen Bereich gelegt.

Salizylamid wurde gesondert in einem Kapitel behandelt, da es bezüglich Metabolismus und Ausscheidungskinetik Besonderheiten aufwies. Die Veröffentlichungen über Salizylamid waren sehr spärlich. Angaben über die Toxizität dieser Substanz - entweder in Form absoluter Werte oder vergleichend zu den übrigen Salizylsäurederivaten - konnten in der untersuchten Literatur nicht gefunden werden.

Zum Schluß wurde noch auf die Therapie der Vergiftung mit Salizylsäurederivaten eingegangen, wobei die wichtigsten Behandlungsmethoden mit ihren Indikationsbereichen einander gegenübergestellt und in ihrer Wirksamkeit beurteilt wurden.

In der anschließenden Kasuistik sollten die gefundenen Vergiftungsfälle aus der Literatur eines Zeitraumes von 10 Jahren, die in mehreren Tabellen nach verschiedenen Gesichtspunkten sortiert den einzelnen Kapiteln zugeordnet wurden, nochmals

summarisch zusammengefaßt und beurteilt werden. Dabei zeigte sich, wie dort ausgeführt, daß viele Untersuchungen mehr unter qualitativen Gesichtspunkten ohne ausreichende und exakte Angabe von Werten veröffentlicht wurden, so daß sie für spezielle Beurteilungen oft nicht verwertbar sind.

Literaturverzeichnis

ABELIN, J. and BERLI, W.

On knowledge of the effect of acetylsalicylic acid in man.

Schweiz. Med. Wschr. 90, 87 (1960)

ABRAHAMS, C. and LEVIN, N.W.

Analgesic nephropathy.

Lancet I, 645 (1968)

ALPEN, E.L., MANDEL, H.G., RODWELL, V.W. and SMITH, P.K.

The metabolism of C¹⁴ carboxyl salicylic acid in the dog and in man.

J. Pharm. Exp. Ther. 102, 150 (1951)

ALTER, H.J. and ZVAIFLER, N.J.

The interrelationship of rheumatoid arthritis, folic acid and aspirin.

Arthr. Rheum. 12, 654 (1969)

ARATA, L., l MANGIOLA, S.

Ricerche sul metabolismo dell'acido salicilis nell' uomo.

Progr. med. 18, 229 (1962)

ARATA, L., d'AVINO, R., JACOVONI, P., PECORA, P. and ROME, J.

Salicylate and its metabolites of sinovial essudative fluids in subjects suffering from joint diseases and treated with salicylate.

Boll. Soc. ital. Biol. sper. 46, 56 (1970)

ARTIS, R.D., JOHNSON, P.K. and FREE, A.H.

A simplified test for the detection of paraamino-salicylic acid and acetylsalicylic acid metabolites in urine.

Amer. Rev. Resp. Dis. 84, 435 (1961)

AUSTAD, W.J., CLAMP, J.R. and WESTALL, R.G.
Salicyluric acid as a metabolite of L-tryptophan.
Nature 207, 757 (1965)

BAUM, J.
Blood salicylate levels and clinical trials with
a new form of enteric-coated aspirin; studies in
rheumatoid arthritis and degenerative joint disease.
J. Clin. Pharmacol. and J. of new drugs 10, 132 (1970)

BASTIDE, P.
Processus de méthylation et de déméthylation
dans l'organisme.
Biol. méd. 45, 482 (1955)

BATTERMAN, R.C. and SOMMER, E.M.
Fate of gentisic acid in man as influenced by
alkalinization and acidification.
Proc. Soc. exp. Biol. 82, 376 (1953)

BAYLES, T.B.
Salicylates and rheumatic disease.
Arthr. Rheum. 9, 342 (1966)

BECKMAN, H.
Differential distribution of enzyme hydrolyzing
acetylsalicylic acid in certain fluids of rat.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 93, 144 (1956)

BEDFORD, C., CUMMINGS, A.J. and MARTIN, B.K.
A kinetic study of the elimination of salicylate
in man.
Brit. J. Pharmacol. 24, 418 (1965)

BEKEMEIER, H.
On the toxicological significance of salicylates.
Z. Ärztl. Fortbildg. 54, 859 (1960)

BELL, S.A., BERDICK, M. and HOLLIDAY, W.M.
Drug blood levels as indices in evaluation of a
sustained-release aspirin.
J. New Drugs and J. Clin. Pharm. 6, 284 (1966)

- BEUREY, J., WEBER, M., HEULLY, M.C. and GAY, R.
Percutaneous salicylic poisoning; physiopathological study.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. (Paris) 73, 43 (1966)
- BEVERIDGE, G.W., FORSHALL, W., MUNRO, J.F., OWEN, J.A. and WESTON, I.A.G.
Acute salicylate poisoning in adults.
Lancet I, 1406 (1964)
- BLANPIN, O., LAURRE, M. and GARCET, S.
Study of blood salicylates in the dog after ingestion of ordinary or siliconated acetylsalicylic acid.
C.R. Soc. Biol. 157, 631 (1963)
- BOREHAM, D.R. and MARTIN, B.K.
The kinetics of elimination of salicylic acid and the formation of gentisic acid.
Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy 37, 294 (1969)
- BOUCHERLE, A. and SERUSCLAT, F.
The toxicological diagnosis of aspirin poisoning.
Ann. Méd. Lég. 40, 278 (1960)
- BOYD, E.M.
Analgesic abuse: maximal tolerated daily dosis of acetylsalicylic acid.
Canad. Med. Ass. J. 99, 790 (1968)
- BRINKMANN, C.R.
The pill doesn't poison.
Science 164, 14 (1969)
- BROWN, S.S., CAMERON, J.C. and MATTHEW, H.
Plasma salicylate levels in acute poisoning in adults.
Brit. Med. J. 2, 738 (1967)
- BURSTON, G.R.
A simple method of estimating plasma salicylate levels.
Scot. Med. J. 14, 55 (1969)

CACCHILLO, A.F. and HASSLER, W.

Influence of suppository bases upon rectal
absorption of acetylsalicylic acid.

J. Am. Pharm. Ass. Sci. 43, 683 (1954)

CAMPBELL, E.J.M. and McLAURIN, R.E.

Acute renal failure in salicylate poisoning.

Brit. Med. J. 1, 503 (1958)

CASELEY, R.T.

Salicylate poisoning, a case in infancy treated
by exchange transfusion.

New. Zeal. Med. J. 61, 149 (1962)

CHARNOCK, J.S., GOOD, B.F. and HETZEL, B.S.

The effect of salicylate on plasma protein
bound Jodin in man.

Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 37, 473 (1959)

CLAUSEN, E. and PEDERSEN, J.

Necrosis of the renal papillae in rheumatoid
arthritis.

Med. Acta Scand. 170, 631 (1961)

CLAUSEN, E. and HARVALD, B.

Acetylsalicylic acid and the kidneys.

Lancet II, 386 (1965)

CLAUSEN, E. and JENSEN, K.

Renal biopsies from patients with a high
analgesic intake.

Acta Path. et Microbiol. Scand. 72, 219 (1968)

COLLIER, H.O.J.

New light on how aspirin works.

Nature 223, 35 (1969)

COOKE, A.R. and HUNT, J.N.

Relationship between pH and absorption of
acetylsalicylic acid from the stomach.

Gut 10, 77 (1969)

COOKE, A.R. and HUNT, J.N.

Absorption of acetylsalicylic acid from
unbuffered and buffered gastric contents.

Amer. J. Dig. Dis. 15, 95 (1970)

COTTY, V., ZRUZOLA, F., BEEZLEY, T. and RODGERS, A.

Blood levels of aspirin following the ingestion of
commercial aspirin-containing tablets by humans.

J. Pharm. Sci. 54, 868 (1965)

CRAIG, J.O., FERGUSON, J.C. and SYME, J.

Infants, toddlers, and aspirin.

Brit. Med. J. 5490, 757 (1966)

CRAWFORD, J.S.

Drug binding by serum albumin. Implications
of some recent observations.

Brit. J. Anaesth. 41, 543 (1969)

CUMMING, G., DUKES, D.C. and WIDDOWSON, G.

Alkaline diuresis in treatment of aspirin poisoning.

Brit. Med. J. II, 1033 (1964)

CUMMINGS, A.J. and MARTIN, B.K.

Relationship of plasma salicylate concentration
to urinary salicylate excretion-rate.

Nature 195, 1104 (1962)

CUMMINGS, A.J. and MARTIN, B.K.

Factors influencing the plasma salicylate
concentration and urinary salicylate excretion
after oral dosage with aspirin.

Biochem. Pharmacol. 13, 767 (1964)

CUMMINGS, A.J. and MARTIN, B.K.

A kinetic study of the elimination of 3-methyl-
salicylic acid and its acetyl derivate in man.

Brit. J. Pharmacol. 25, 470 (1965)

CUMMINGS, A.J., MARTIN, B.K. and RENTON, R.
The elimination of salicylic acid in man:
serum concentrations and urinary excretion rates.
Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy 26, 461 (1966)

CUMMINGS, A.J. and KING, M.L.
Urinary excretion of acetylsalicylic acid in man.
Nature 209, 620 (1966)

DAVIDSON, E.D. and WEBSTER, J.L.T.
Correlated biochemical and pharmacological
observations concerning biosynthesis of
salicylurate from salicylate.
J. Clin. Invest. 48, 20A (1969)

DAVISON
zit. bei Pütter, J. u. Kaller, H. (1970)

DAVISON, C.L. and MANDEL, H.G.
in:

DRILL, V.A.
Pharmacology in Medicine, a collaborativ textbook
McGraw-Hill Book Co., New York, 3. Aufl., (1966)

DEMOLE, M.
Dangerous aspirin.
Gastroenterologia 101, 369 (1964)

DONE, A.K.
Salicylate intoxication. Significance of
measurements of salicylate in blood in cases
of acute ingestion.
Pediatrics 26, 800 (1960)

DUKES, D.C., BLAINNEY, J.D., CUMMING, G. and
WIDDOWSON, G.
The treatment of severe aspirin-poisoning.
Lancet II, 329 (1963)

EARLE, R.

Congenital salicylate intoxication -
report of a case.

New Engl. J. Med. 265, 1003 (1961)

ELLIOTT, H.G. and MURDAUGH, H.V. jr.

Effects of acetylsalicylic acid on excretion
of endogenous metabolites by man.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109, 333 (1962)

ERGANIAN, J.A., FORBES, G.B. and CASE, D.M.

Salicylate intoxication in infant and young
child; report of 13 cases.

J. Pediat 30, 129 (1947)

FAY, R.

Salicylate poisoning in children.

New York State J. Med. 69, 3155 (1969)

FONTANETTA, J.R., REISER, S.J. and KIM, Y.S.

Acute salicylism. Report of a case occurring
from normal therapeutic dosage.

Med. Times 93, 1372 (1965)

FOSDICK, W.M. and SHEPARD, W.L.

Enteric coated microspherules. A clinical
appraisal of two forms of aspirin.

J. Clin. Pharmacol. and J. of new drugs 9, 126 (1969)

FREMONT-SMITH, K., TEUCKHOFF, H., GODFRES, R.G.,

MEDNIS, A., BAKER, N. and BAYLES, T.B.

The metabolism of salicylate in patients with
rheumatoid arthritis compared with normal individuals.

X. Congr. Lega. Int. Reum. (Rom) 2, 1342 (1961)

GANSORN, A. and KURZ, H.

Differences between the protein binding of newborns
and adults and their importance for pharm. actions.

Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharm. Exp. Path.
260, 117 (1968)

GHOSE, R.R. and JOEKES, A.M.

Treatment of severe aspirin poisoning without dialysis.

Lancet I, 1409 (1964)

GIBALDI, M. and FELDMAN, S.

Pharmacokinetic basis for influence of route of administration on area under plasma concentration-time curve.

J. Pharm. Sci. 58, 1477 (1969)

GODFREY, E.E.

Sodium bicarbonate therapy for salicylate poisoning.

J. Amer. Osteopath. Ass. 69, 346 (1969)

GORDON, R.R.

Poisoning by the oil of wintergreen.

Brit. Med. J. 1, 769 (1968)

GREER, H.D., WARD, H.P. and CORBIN, K.B.

Chronic salicylate intoxication in adults.

J. Am. Med. Assoc. 193, 555 (1965)

GRISOLIA, S., MENDELSON, J. and DIEDERICH, D.

Inactivation of enzymes by therapeutic concentrations of aspirin and salicylate.

Nature 223, 79 (1969)

GUPTA, R.C. and KOFOED, J.

Toxicological statistics for barbiturates, other sedatives and tranquillizers in Ontario, a 10 years' survey.

Canad. Med. Ass. J. 94, 863 (1966)

HACKENTHAL, E.

Resorption und Ausscheidung von Salizylsäure nach intramuskulärer Injektion von Aluminium-acetylsalizylsäure.

Arzneim.Forsch. 15, 1075 (1965)

HALLE, M.A. and COLLIPP, P.J.

Treatment of methyl salicylate poisoning
by peritoneal dialysis.

New York State J. Med. 69, 1788 (1969)

HOLLISTER, L. and LEVY, G.

Some aspects of salicylate distribution
and metabolism in man.

J. Pharm. Sci. 54, 1126 (1965)

HYMAN, S. and GREENGARD, J.

Self-poisoning and accidental poisoning.

Postgrad. Med. 41, 578 (1967)

JONES, D.I.

Self-poisoning with drugs. A view from a
general medical unit.

Practitioner 202, 73 (1969)

KASANEN, A.

The prognosis of kidney damage and anemia
in the analgesic abuser.

Ann. Med. Intern. Fenn. 56, 93 (1967)

KAUFMANN, H.J.

Injury of premature and newborn infants
by medications.

Dtsch. med. Wschr. 85, 1090 (1960)

KESSEL, N.

Self-poisoning, Par I and II.

Brit. Med. J. 2, 1265, 1337 (1965)

KLOSS, J.L. and BOECKMAN, C.R.

Methyl salicylate poisoning, case report and
discussion of treatment by peritoneal dialysis.

Ohio State Med. J. 63, 1064 (1967)

KURZ, H. and FASCHING, H.

The permeation of drugs across the placental barrier.

Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharm. Exp. Path. 259, 214 (1968)

KURZ, H. and MOHR, E.

Influence of acidosis and alkalosis on the binding of drugs to plasma protein.

Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharm. Exp. Path. 260, 164 (1968)

KUSCHINSKY, G.

Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, 4. Auflage.

Georg Thieme Verlag (1966)

LAWLOR, J.B., BERARD, R.G. and LANDSTEINER, E.K. Methyl salicylate poisoning.

New York State J. Med. 62, 403 (1962)

LAWSON, A.A.H., PROUDFOOT, A.T., BROWN, S.S., McDONALD, R.J., FRASER, A.G., CAMERON, J.C. and MATTHEW, H.

Forced diuresis in the treatment of acute salicylate poisoning in adults.

Quart. J. Med. 38, 31 (1969)

LEIKIN, S.L. and EMMANOUILIDES, G.C.

The use of exchange transfusion in salicylate intoxication. Report of 7 cases.

J. Pediat. 57, 715 (1960)

LEONARDS, J.R.

Presence of acetylsalicylic acid in plasma following oral ingestion of aspirin.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 110, 304 (1962)

LEVRAT, M. and LAMBERT, R.

The digestive complications of aspirin.

Bull. Soc. Med. Hôp. 76, 357 (1960)

LEVY, G.

Pharmacokinetics of salicylate elimination in man.
J. Pharm. Sci. 54, 959 (1965)

LEVY, G.

Effect of dosage form on drug absorption, a frequent variable in clinical pharmacology.
Arch. Int. Pharmacodyn. 152, 59 (1964)

LEVY, G. and JUSKO, W.J.

Effect of viscosity on drug absorption.
J. Pharm. Sci. 54, 219 (1965)

LEVY, G. and MATSUZAWA, T.

Pharmacokinetics of salicylamide elimination in man.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 156, 285 (1967)

LEVY, G.

Evidence for non-first-order kinetics of salicylate elimination - a rebuttal.
J. Pharm. Sci. 56, 1044 (1967)

LEVY, G., AMSEL, L.P. and ELLIOTT, H.C.

Kinetics of salicyluric acid elimination in man.
J. Pharm. Sci. 58, 827 (1969)

LEVY, R.J.

Overwhelming salicylate intoxication in an adult.
Acid-base changes during recovery with haemodialysis.
Arch. Intern. Med. 119, 399 (1967)

LIEBERMAN, S.V. and WOOD, J.H.

Aspirin formulation and absorption rate I.
Criteria for serum measurements with human panels.
J. Pharm. Sci. 53, 1486 (1964)

LIEBERMAN, S.V. and WOOD, J.H.

Aspirin formulation and absorption rate II.
Influence on serum levels of tablets, antacids and solutions.
J. Pharm. Sci. 53, 321 (1964)

LINDALL, A. and MATSUYAMA, E.

Grand rounds: Salicylate intoxication.

Minnesota Med. 48, 509 (1965)

LINDSEY, C.P.

Two cases of fatal salicylate poisoning after topical application of an antifungal solution.

Med. J. Aust. 1, 353 (1968)

LOCKET, S., GRIEVE, W.S.M. and HARRISON, S.G.

Clinical toxicology, the clinical diagnosis and treatment of poisoning.

Kimpton-Verlag, London (1957)

LOMEGO, G., DE BONIS, P. and CALI, G.

Studies on acute experimental methyl salicylate edema of the lungs.

Z. Naturforsch. 15B, 65 (1960)

MADDEN, J.S. and WILSON, C.W.M.

Deliberate aspirin intoxication.

Brit. Med. J. 1, 1090 (1966)

MATTHEW, H., MACKINTOSH, T.F., TOMPSETT, S.L.

and CAMERON, J.G.

Gastric aspiration and lavage in acute poisoning.

Brit. Med. J. 1, 1333 (1966)

MATTHEW, H.

Acute salicylate poisoning.

Lancet I, 1312 (1969)

MATTILA, M.J. and TAKKI, S.

Half-lives of isonic acid and salicylic acid in serum and their modification by different drugs in psychiatric patients.

Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. 47, 124 (1969)

McMILLAN, J.M., LAWSON, D.H., PATON, A.M. and
LINTON, A.L.

The occurrence and clinical features of analgesic
abuse in Western Scotland.

Scot. Med. J. 13, 382 (1968)

MEYER, R.J.

Acetylsalicylic acid poisoning: Epidemiology.

Amer. Med. J. Dis. Child 102, 17 (1961)

MILDENSTEIN, F.

Schädigung des Kindes durch Übergang von Medikamenten
in die Muttermilch.

Dtsch. med. Wschr. 88, 1811 (1963)

MOESCHLIN, S.

Therapiefieber Innerer Krankheiten.

G. Thieme-Verlag, Stuttgart

3. Auflage (1969)

MORAN, C.J. and WALKER, W.H.G.

The binding of salicylate to human serum.

Biochem. Pharmacol. 17, 153 (1968)

MORGAN, A.G. and POLAK, A.

Acetazolamid and sodium bicarbonate in treatment
of salicylate poisoning in adults.

Brit. Med. J. 1, 16 (1969)

MORGAN, A.M. and TRUITT, E.B.

Evaluation of acetylsalicylic acid esterase
in aspirin metabolism.

J. Pharm. Sci. 54, 1640 (1965)

MOSER, R.H.

Bibliographies on diseases of medical progress:
Salicylates.

Clin. Pharmacol. Ther 8, 333 (1967)

MUELLER, F.W. and LIEBERMAN, S.V.

Fitting a double-exponential curve to observed salicylate concentrations in blood.

J. Pharm. Sci. 59, 514 (1970)

MUIR, G.G. and BENSON, S.

Screening test for high serum-salicylate levels.

Brit. Med. J. I, 1686 (1964)

NELLHAUS, G.

Clinical use of phenistix reagent strip method of testing urine samples.

J. Amer. Med. Assoc. 170, 1052 (1959)

NELSON, E. and LEVY, G.

Relationship of plasma salicylate concentration to urinary salicylate excretion rate.

Nature 197, 1269 (1963)

NEUWALD, F. and KUNZE, F.

Comparative studies on the release of salicylates from fatty suppositories bases in vitro and in vivo.

Arzneim. Forsch. 14, 1162 (1964)

NEUWALD, F. and KUNZE, F.

Comparative studies on the release of salicylates from oil-based suppositories in vitro and in vivo.

Arzneim. Forsch. 14, 1029 (1964)

NN

Poisoning in the home.

Lancet I, 982 (1963)

NN

Management of acute salicylate poisoning.

Brit. Med. J. 1, 3 (1969)

NN

Medical Staff Conference.

The clinical pharmacology of salicylates.

Calif. Med. 110, 410 (1969)

NN

Acetylsalicylic acid poisonings.

Canad. Med. Ass. J. 97, 303 (1967)

NN

Diurnal rhythm in salicylate excretion.

Lancet I, 1265 (1967)

NN

Acute salicylate poisoning.

Lancet I, 1038 (1969)

NN

Aspirin and children.

Brit. Med. J. I, 1048 (1966)

NN

Infants, toddlers, and aspirin.

Clin. Pediatr. 6, 198 (1967)

NN

Asthma from aspirin.

Brit. Med. J. 1, 6 (1969)

NN

The clinical diagnosis and treatment of poisoning.

In: Clinical Toxicology, p. 315 ff.

Hrsg.: Locket S., Kimpton Verlag, London (1957)

OLAFSSON, O. and GADMUNDSSON, K.R.

Migraine, gastritis and renal papillary necrosis.

A syndrome in chronic nonobstructive pyelonephritis.

Acta med. Scand. 179, 121 (1966)

PALMISANO, P.A. and CASSADY, G.

Salicylate exposure in the perinate.

J. Amer. Med. Assoc. 209, 556 (1969)

PARAMO, P.G. and RESEL, L.

Medicamentous (toxico-allergic) nephropathies.

Rev. Clin. Esp. 99, 55 (1965)

PEASTON, M.J.T. and FINNEGAN, P.

A case of combined poisoning with chlorpropamid,
acetylsalicylic acid and paracetamol.

Brit. J. Clin. Pract. 22, 30 (1968)

PFLEIDERER, T.

Orale Gaben von Azetylsalizylsäure verhindern
postprandiale Thrombozytenabnahme im peripheren
Blut.

Medical Tribune 36a, 15 (1971)

PICKERING, D.

Neonatal hypoglycaemia due to salicylate poisoning
Proc. Roy. Soc. Med. 61, 1256 (1968)

PRESCOTT, L.F.

Analgesic Nephropathy.

Lancet II, 299 (1965)

PRESCOTT, L.F.

Effects of acetylsalicylic acid, phenacetin,
paracetamol and caffeine on renal tubular epithelium.
Lancet II, 91 (1965)

PRESCOTT, L.F.

Renal effects of acetylsalicylic acid, phenacetin,
acetaminophen and caffeine.

Anesth. Analg. 45, 303 (1966)

PRESCOTT, L.F.

The nephrotoxicity of analgesics.

J. Pharm. Pharmacol. 18, 331 (1966)

PRESCOTT, L.F.

Renal papillary necrosis and aspirin.

Scot. Med. J. 14, 82 (1969)

PROWSE, K., PAIN, M., MARSTON, A.D. and CUMMING, G.

The treatment of salicylate poisoning using
mannitol and forced alkaline diuresis.

Clin. Sci. 38, 327 (1970)

PÜTTER, J. und KALLER, H.
Zur Pharmakokinetik des Colfarit.
Referate des Colfarit-Symposiums Köln, 44 (1970)
Hgg.: Fa. Bayer (Pharm. wiss. Abt.)

PÜTTER, J. und BAUER, K.
Resorptionsuntersuchungen an Salizylaten.
1. Mitteilung: Die Resorption von Azetylsalizyl-
säure nach oraler Gabe.
Arzneim. Forsch. 20, 1718 (1970)

PÜTTER, J.
Pharmakokinetik der Azetylsalizylsäure.
Therapeutische Berichte 43, 205 (1971)

QUICK, A.J.
Aspirin and salicylic acid.
Calif. Med. 111, 231 (1969)

RAAB, W.P.
Acetylsalicylic acid and the kidneys.
Helv. Med. Acta 34, 498 (1969)

RATH, F., KAISER, E. and WOLF, H.G.
Choline salicylate in childhood: studies on the
problem of its level in blood.
Wien. Med. Wschr. 116, 74 (1966)

REID, J.
Therapeutic properties of salicylate and its
mode of action.
Ann. of the N.Y. Acad. Sci. 86, 64 (1960)

REINBERG, A., ZAGULA-MALLY, Z.W., GHATA, J.
and HALBERG, F.
Circadian rhythm in duration of salicylate excretion
referred to phase of excretory rhythms and routine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 124, 826 (1967)

RENTSCH, J.B., BRADLEY, A. and MARSH, S.B.

Two cases of salicylate intoxication successfully treated by exchange transfusion.

American J. of Dis. of Children 98, 778 (1959)

REUSSE, U.

Zit. bei Pütter, J. (1971)

REYNOLDS, R.C. and CLUFF, L.E.

Interaction of serum and sodium salicylate: changes during acute infection and its influence on pharmacological activity.

Bull. of the John Hopkins Hosp. 107, 278 (1960)

RILEY, H.D. and WORLEY, L.

Salicylate intoxication.

Pediatrics 18, 578 (1956)

ROCHE, L., SAURY, A. and EVREUX, J.C.

Aspirin poisoning, apropos of 42 cases.

Lyon Méd. 213, 349 (1965)

ROSENTHAL, R.K. and BAYLES, Th.B.

Simultaneous salicylate concentrations in synovial fluid and plasma in rheumatoid arthritis.

Arthr. Rheum. 7, 103 (1964)

ROWLAND, M.P.A., SHOLKOFF, D. and EYRNIG, E.J.

Plasma and synovial fluid concentrations of acetylsalicylic acid in patients with rheumatoid arthritis.

Arthr. Rheum. 10, 348 (1967)

ROWLAND, M. and RIEGELMAN, S.

Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and salicylic acid after intravenous administration in man.

J. Pharm. Sci. 57, 1313 (1968)

ROWLAND, M., MELMON, K.L. and SMITH, L.H.

Clinical pharmacology of salicylates.

Calif. Med. 110, 414 (1969)

ROYER, P.

Treatment of poisoning by aspirin and salicylates.
Cah. Coll. Méd. Hôp. 7, 231 (1966)

SABON, F., VIALA, A., GRIGNON, H. and ARANZANA, P.
Suicide by the ingestion of quine promethacine
and aspirin.

Annales Pharm. Franc. 19, 419 (1961)

SAKER, B.M. and KINICAID-SMITH, P.

Papillary necrosis in experimental analgesic
nephropathy.

Brit. Med. J. 1, 161 (1969)

SALASSA, R.M. and BOLLMAN, J.L.

Effect of para-aminobenzoic acid on metabolism
and excretion of salicylate.

J. Lab. Clin. Med. 33, 1393 (1948)

SAMELIUS, U., ÅSTRÖM, A.

The absorption of an n-methylated barbiturate and
acetylsalicylic acid from different suppository
masses.

Acta pharmacol. et toxicol. 14, 240 (1958)

SAREMBE, B. and WODRIG, W.

Salicylic acid in the blood following the use of
Salimar baths.

Z. Ärztl. Fortbildung 59, 1300 (1965)

SAVEGE, T.M., WARD, J.D., SIMPSON, B.R. and
COHEN, R.D.

Treatment of severe salicylate poisoning by forced
alkaline diuresis.

Brit. Med. J. 1, 35 (1969)

SAXL, O.

Nebenwirkungen von Salizylaten
Fortschr. Med. 89, 1159 (1971)

SCHARRER, J.

Behandlung der Thrombophlebitis und venösen
Thrombosen Colfarit.

Referate des Colfarit-Symposion, 49 (1970)

Hgg.: Fa. Bayer (Pharm. wiss. Abt.)

SCHLEGEL, R.J., ALTSTATT, L.B., CANALES, L.,
GOISER, J.I., ALEXANDER, J.L. and GARDNER, L.J.
Peritoneal dialysis for severe salicylism, an
evaluation of indications and results.

J. Pediatr. 69, 553 (1966)

SCHWARTZ, R. and LANDY, G.

Organic acid excretion in salicylate intoxication.

J. Pediatr. 66, 658 (1965)

SCOTT, J.T., DENMAN, A.M. and DORLING, J.

Renal irritation caused by salicylates.

Lancet I, 344 (1963)

SCOTT, J.T.

Phenacetin, aspirin and kidney damage.

Amer. Heart J. 71, 715 (1966)

SEGAR, W.E.

The critically ill child, salicylate intoxication.

Pediatrics 44, 440 (1969)

SHELLEY, W.B.

Birch pollen and aspirin psoriasis, a study
in salicylate hypersensitivity.

J. Amer. Med. Assoc. 189, 985 (1964)

SHIRKEY, H.C.

Aspirin-poisoning.

J. Amer. Med. Assoc. 187, 792 (1964)

SHOLKOFF, S.D., EYRING, J.E., ROWLAND, M. and
RIEGELMAN, S.

Plasma and synovial fluid concentrations of
acetylsalicylic acid in patients with rheumatoid
arthritis.

Arthr. Rheum. 10, 348 (1967)

SIURALA, M., MUSTALA, O. and JUSSILA, J.

Absorption of acetylsalicylic acid by a normal
and an atrophic gastric mucosa.

Scand. J. Gastroent. 4, 269 (1969)

SMITH, P.K. and GLEASON, H.L.

Studies on pharmacology of salicylates.

J. Pharmacol Exptl. Ther. 87, 237 (1946)

SMITH, M.J.H. and TALBOT, J.M.

Estimation of plasma-salicylate levels.

Brit. J. Exper. Path. 31, 65 (1950)

SMITH, P.K.

The pharmacology of salicylates and related
compounds.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 86, 38 (1960)

SOREN, A.

Salicylates in blood and joint fluids after
ingestion of buffered aspirin.

Clin. Orthop. 68, 322 (1970)

STAUDACHER, H.L. and MÜLLER, H.

Determination of the salicylate level in plasma
after admission of salicylic acid as well as a
combination of acetyl salicylic acid and ascorbic
acid.

Arzneim. Forsch. 19, 1612 (1969)

STERNE, T.L.

Exchange transfusion of the newborn infant.

J. Amer. Med. Assoc. 170, 1924 (1959)

STEVENS, H.M.

Salicyluria - the ingestion of salicylamide.

Med. Sci. Law. 5, 157 (1965)

STEVENSON, J.M.

Aspirin.

J. Indiana Med. Ass. 61, 1462 (1968)

STREET, H.V.

Toxicological analysis by direct application of biological material to ion-exchange paper.

Acta pharmac. tox. 18, 281 (1961)

STUART, R.K.

Platelet function studies in human beings receiving 300 mg of aspirin per day.

J. Lab. Clin. Med. 75, 463 (1970)

SWINTOSKY, J.V. and BLYTHE, R.H.

The excretion of free salicylate from an enteric coated tablet and a compressed tablet.

Drug Stand. 28, 5 (1960)

TASHIMA, C.K.

Acute salicylate poisoning.

Lancet II, 382 (1969)

THRIFT, C.B.

Acute salicylate intoxication, effect of the direct eosinophil count.

Illinois Med. J. 128, 39 (1965)

TODD, J.C.

Clinical diagnosis by laboratory-methods.

12 Ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, p. 110 (1953)

TRUITT, E.B.jr., MORGAN, A.M. and NACHMAN, H.M.

Potentiation of salicylate plasma level and analgesic action by methocarbamol.

Southern Med. J. 54, 318 (1961)

UHLENBROOCK, K. und VON FREIER, G.

Zur Frage der Auslösung foetotoxischer Effekte
durch Magnesiumacetylosalicylat.

Arzneim. Forsch. 18, 195 (1968)

VANDELLI, J. and SCALTRITI, F.

Zit. bei: Morgan, A.M. und Truitt, E.B. (1965)

WEISS, VON, J.F. and LEVER, W.F.

Percutaneous salicylic acid intoxication in
psoriasis.

Arch. Derm. 90, 614 (1964)

WHITTEN, C.F., KESSAREE, N.M. and GOODWIN, J.F.

Managing salicylate poisoning in children.

Am. J. of Dis. of Child. 101, 178 (1961)

WOODBURY, D.M.

Analgesics and antipyretics, salicylates and
congeners.

In: The pharmacological basis of therapeutics,

Ed. Goodman, L.S., 3. Ed. New York - London - Toronto

McMillan Company, p. 312 (1965)

YÜ, T.F., GUTMAN, A.B. and SIROTA, J.H.

Study, by simultaneous clearance techniques, of
salicylate excretion in man: Effect of alkalization
of urine by bicarbonate administration; Effect of
probenecid.

J. Clin. Invest. 34, 711 (1955)

Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig, dem ehemaligen Leiter des Instituts für Rechtsmedizin, danke ich sehr für die freundliche Unterstützung durch Überlassung eines Arbeitsplatzes, für Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des Korreferates.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher - v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas und ihre zahlreichen und wertvollen Anregungen bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 7.1.1941 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Gerhard Bressel und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Schöndube in Essen geboren.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich dort die Grundschule und anschließend von 1951 bis 1961 das Neusprachliche Humboldt-Gymnasium. Nach bestandener Reifeprüfung begann ich im Sommersemester 1961 mit dem Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen, welches ich im Februar 1967 mit dem Staatsexamen abschloß. Im Sommersemester 1964 nahm ich zusätzlich das Studium der Zahnmedizin auf und erhielt nach bestandenem Staatsexamen am 19.5.1969 die Bestallung als Zahnarzt.

Die medizinische Promotion am Path.-Anat. Institut der Universität Erlangen fand am 25.3.1968 statt.

Nach dem Medizinischen Staatsexamen leistete ich 11 Monate Medizinalassistentenzeit in Erlangen und Heidenheim/Brenz ab und war dann 2 Jahre als Zahnmedizinischer Assistent in Gunzenhausen tätig.

Im Oktober 1971 wurde ich zur Ableistung des Grundwehrdienstes zur Bundeswehr eingezogen und war nach kurzer zahnärztlicher Tätigkeit als Medizinalassistent am Bundeswehrkrankenhaus in Kempten tätig. Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 29.1.1973.

Vom 2.1.1973 bis 15.3.1973 arbeitete ich in Kempten wieder als Assistent in einer Zahnarztpraxis und bin seit 2.5.1973 als selbständiger Zahnarzt in Erlangen tätig.

